

LA

Vaccinothérapie antigonococcique

Etude bactériologique et clinique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Mai 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

François LEBEUF

Né à Verdun-sur-le-Doubs (Saône-et-Loire), le 2 Novembre 1892



LYON

IMPRIMERIE - EXPRESS

46, Rue de la Charité, 46

—
1924

LA
VACCINOTHÉRAPIE ANTIGONOCOCCIQUE

Etude bactériologique et clinique

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	MM. HUGOUNEQ.
Doyen	J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. BARD. ROQUE. TIXIER. BERARD. COMMANDEUR. ROLLET. NICOLAS. LEPINE (J.). WEILL. VILLARD. LANNOS. ROCHET. NOVE-JOSSERAND. CLUZET. HUGOUNEQ. MOREL. BRETIN. GUIART. LATARJET. POLICARD. DOYON. COLLET. MOURQUAND. PAVIOT. X. ARLOING (F.). Etienne MARTIN. COURMONT (P.). PIC. X.
Cliniques chirurgicales.....	
Clinique obstétricale et accouchements.....	
Clinique ophtalmologique.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	
Clinique neurologique et psychiatrique.....	
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies des femmes.....	
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	
Clinique des maladies des voies urinaires.....	
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.....	
Chimie biologique et médicale.....	
Chimie organique et toxicologie.....	
Matière médicale et botanique.....	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	
Anatomie	
Histologie.....	
Physiologie	
Pathologie interne.....	
Pathologie et thérapeutiques générales.....	
Anatomie pathologique.....	
Chirurgie opératoire.....	
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	
Médecine légale.....	
Hygiène	
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	
Pharmacologie	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale	LERICHE.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT (Léon).	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien).	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIERY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT, président ; NICOLAS, assesseur ;
GARIN et FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1923-1924. — N° 106

LA

Vaccinothérapie antigonococcique

Etude bactériologique et clinique

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Mai 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

François LEBEUF

Né à Verdun-sur-le-Doubs (Saône-et-Loire), le 2 Novembre 1892



LYON

IMPRIMERIE - EXPRESS

46, Rue de la Charité, 46

—
1924



A MON PÈRE, LE DOCTEUR LOUIS LEBEUF

A MON AMI, LE DOCTEUR L. BONAFÉ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COURMONT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHAIX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAVRE

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

1912-13	{	M. LE PROFESSEUR VALLAS.
	}	M. LE DOCTEUR ALBERTIN.
1913-14	{	M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VORON.
	}	M. LE PROFESSEUR NICOLAS.
1919-20	{	M. LE PROFESSEUR PAVIOT.
	}	M. LE DOCTEUR BOUCHUT.

Internat :

1920-21	{	M. LE DOCTEUR DUMAS.
	}	M. LE DOCTEUR REBATTU.
1921-22	{	M. LE DOCTEUR BONNET.
	}	M. LE PROFESSEUR ROCHET.
1922-23	{	M. LE PROFESSEUR NICOLAS.
	}	M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SAVY.
1923-24		M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAVRE.

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

Simple note sur l'amplitude de l'alternance (en collaboration avec MM. A. DUMAS et BONAFÉ). Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 11 janvier 1921.

Conditions tensionnelles d'apparition successive chez un même sujet, spontanément ou sous l'influence de la digitale, d'un bruit de galop, d'un souffle systolique fonctionnel de la pointe, d'extrasystoles, de l'alternance (en collaboration avec MM. DUMAS et BONAFÉ). Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 janvier 1921.

De la multiplicité et de l'intrication fréquente des facteurs étiologiques dans le rhumatisme chronique déformant (en collaboration avec MM. REBATTU et BONAFÉ). Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 10 mai 1921.

La tension artérielle dans le rhumatisme chronique déformant (en collaboration avec MM. REBATTU et BONAFÉ). Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 10 mai 1921.

Pigmentation physiologique de la muqueuse buccale (présentation de malade), (en collaboration avec M. L.-M. BONNET). Société nationale de Médecine et des Sciences médicales de Lyon, séance du 16 novembre 1921.

Fréquence relative dans les angines de l'association « Bacille de Lœffler-Pneumobacille » (en collaboration avec MM. J. GATÉ et PAPACOSTAS). Société de Biologie de Lyon, séance du 1^{er} mai 1922.

Corps étranger de la vessie, extrait à l'aide d'un lithotriteur (en collaboration avec M. L. THÉVENOT). Société nationale de Médecine et des Sciences médicales de Lyon, séance du 22 novembre 1922.

Gommes tuberculeuses multiples sporotrichoïdes sans adénopathies satellites (présentation de malade), (en collaboration avec MM. NICOLAS et GATÉ), Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 12 décembre 1922.

Un cas d'acanthosis nigricans (présentation de malade), (en collaboration avec MM. NICOLAS et GATÉ). Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 19 décembre 1922.

Homohémothérapie dans la furonculose. Sa signification biologique (en collaboration avec MM. NICOLAS, GATÉ et DUPASQUIER). Société de Biologie de Lyon, séance du 19 février 1923.

Essai de traitement des bubons chancrelleux par l'autohémothérapie (en collaboration avec MM. NICOLAS, GATÉ et DUPASQUIER). Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 6 mars 1923.

Un cas d'hydropa vacciniiforme de Bazin (présentation de malade), (en collaboration avec MM. NICOLAS et GATÉ). Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 10 avril 1923.

Hétérohémothérapie dans la furonculose et dans l'anthrax. Sa signification biologique (en collaboration avec MM. NICOLAS, GATÉ et DUPASQUIER). Société de Biologie de Lyon, Séance du 16 avril 1923.

Un cas de kératodermie, avec épithélioma à globes cornés de l'index droit, d'origine arsenicale (présentation de malade), (en collaboration avec MM. NICOLAS et GATÉ). Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 24 avril 1923.

Eruption lichénoïde d'origine bismuthique chez un malade ayant présenté antérieurement un érythème scarlatiniiforme post-arsénobenzolique (en collaboration avec MM. NICOLAS et GATÉ). Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, séance du 17 mai 1923.

Auto, homo et hétérohémothérapie dans la furonculose (en collaboration avec MM. NICOLAS, GATÉ, DUPASQUIER et DUMOL-LARD). III^e Congrès de Dermatologie et de Vénérologie de langue française. Strasbourg, 25-27 juillet 1923.

Un cas de pneumaturie due au pneumobacille de Friedländer (en collaboration avec M. L. THÉVENOT). *Journal d'Urologie*, août 1923.

Purpura aigu hémorragique post-novarsénobenzolique (en collaboration avec MM. NICOLAS et GATÉ). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, décembre 1923, n^o 12.

Sur les milieux de culture du gonocoque. Société de Biologie de Lyon, séance du 17 mars 1924.

AVANT-PROPOS

La vaccinothérapie de la blennorragie et de ses complications est une question à l'ordre du jour ; elle a fait l'objet d'un rapport très documenté de MM. MINET et DEBAINS au dernier Congrès d'Urologie (Paris, octobre 1923), rapport auquel nous avons fait de nombreux emprunts en ce qui concerne la partie clinique de notre thèse.

Nous avons étudié plus longuement la partie bactériologique, et nous devons remercier tout particulièrement notre maître, M. le professeur P. COURMONT, qui nous a fait l'honneur de nous accepter comme collaborateur à l'Institut Bactériologique au début de notre internat. Ayant été chargé par lui du service des vaccins, nous avons pu, dans d'excellentes conditions, entreprendre toute une série de recherches qui ont été le point de départ de notre travail.

Cette étude nous a été facilitée par l'examen d'un grand nombre de malades que notre maître, M. le professeur NICOLAS, a bien voulu nous envoyer de sa clinique de l'Antiquaille. Nous avons le plaisir d'être à nouveau dans son service comme interne, après y avoir passé un premier semestre où nous avons mis à profit ses qualités infatigables d'enseignement ; nous le remercions bien vivement de

sa grande bienveillance à notre égard et de l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de nous témoigner.

M. le docteur FAVRE, dont nous venons d'être l'interne, a su nous convaincre de ses idées qui, au premier abord, avaient pu nous paraître un peu subversives ; nous l'avons vu à l'œuvre et nous avons su apprécier son dévouement inlassable auprès des malades ; un tel exemple doit nous guider constamment dans la profession que nous allons exercer.

M. le professeur agrégé ROCHAIX nous a maintes fois éclairé de ses conseils et a bien voulu mettre à notre disposition sa haute compétence bactériologique.

Nos remerciements vont également à nos maîtres de la Clinique Urologique de l'Antiquaille, M. le professeur ROCHET et M. le professeur agrégé L. THÉVENOT, qui nous ont sans cesse accordé leur confiance et dont les conseils scientifiques ont toujours été empreints de la plus grande bonté.

M. le docteur SAVY nous a accueilli dans son service, avec une bienveillance toute particulière : son enseignement de chaque jour au lit du malade, sa méthode d'examen, son esprit cherchant sans cesse à clarifier les cas les plus embrouillés, ont beaucoup contribué à notre formation clinique ; son extrême amabilité nous a été particulièrement sensible. Il a bien voulu nous permettre de traiter un assez grand nombre de malades de son service par les vaccins que nous préparons à l'Institut Bactériologique, suivre avec intérêt nos résultats et nous encourager dans cette voie. Nous l'assurons aujourd'hui de notre profonde gratitude et nous sommes très heureux des marques de confiance qu'il nous a souvent témoignées.

Notre travail a été facilité par le séjour que nous avons fait à l'Institut Pasteur de Paris : le docteur SALIMBENI, chef du Service des Vaccins, nous a, à plusieurs reprises, exposé ses idées sur le mode de préparation des vaccins ; nous le remercions bien sincèrement de nous avoir accueilli dans son laboratoire.

Nous tenons à exprimer aussi notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont aidé dans notre travail : le docteur KOCHER, de Valence, qui nous a très aimablement communiqué toute une série d'observations très intéressantes, nos amis, le docteur BUJADOUX, qui nous a aidé dans la rédaction de notre chapitre relatif aux manifestations oculaires de la blennorrhagie, les docteurs F. GIGNOUX et TROSSAT qui nous ont donné des observations, le docteur RICARD, qui a mis à notre disposition son talent de dessinateur, M^{lle} BOULUD et M^{lle} GUILLOTTEL qui ont apporté la plus grande complaisance à nous traduire de longs articles étrangers.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

(Travail de l'Institut bactériologique de Lyon)

CHAPITRE PREMIER

Généralités sur la Vaccinothérapie

PASTEUR, le premier, a eu l'idée d'immuniser l'organisme contre les maladies infectieuses dont on peut cultiver les microbes. Ses travaux sur la vaccination préventive au moyen des virus atténués (choléra des poules, charbon, etc.) ont été le point de départ de toutes les vaccinations microbiennes.

WRIGHT compléta les travaux de PASTEUR en étendant le domaine de la vaccination au traitement des infections et fut le promoteur de toutes les recherches relatives à la

vaccinothérapie. Les premiers résultats de ses travaux furent exposés, en 1903, à la Société Royale de Londres ; depuis cette époque, les recherches de WRIGHT nous ont apporté plus de précisions sur la question et c'est sa conception que nous voulons essayer de dégager de son œuvre, conception peut-être un peu trop théorique, mais dont les applications pratiques sont de la plus haute importance.

« L'idée qu'une région de l'organisme, non encore infectée, et par conséquent inactive, peut, sous l'influence d'un vaccin, être amenée à porter secours aux régions infectées, est l'idée qui a conduit à la vaccinothérapie. » (WRIGHT.)

D'où cet auteur tire les *indications de la vaccinothérapie* : on peut l'employer dans toutes les infections *localisées* autres que celles qui se trouvent compliquées par une pyrexie avec auto-inoculations fréquentes et massives. Dans cette dernière classe de maladies, les vaccins sont contre-indiqués, comme aussi dans les processus septicémiques dans lesquels les toxines bactériennes circulent en grande abondance dans le sang.

Dans les septicémies et les autres infections bactériennes intenses, les leucocytes du malade perdent leur pouvoir de réagir sous l'influence du vaccin.

Faut-il admettre, avec WRIGHT, qu'au niveau du tissu sain où l'on injecte le vaccin, il se produit une grande quantité d'anticorps qui passent dans le sang pour aller renforcer l'action de ceux du foyer infecté, où la défense est insuffisante ?

En ce qui concerne les agglutinines, LEVADITI et BANU ont montré qu'il n'y avait pas de production locale d'agglutinines de la part des tissus (tissu cellulaire sous-cutané, leucocytes issus par diapédèse) qui fixent l'antigène, lorsque

celui-ci est introduit sous la peau. *L'antigène persiste au point d'injection à un moment où les agglutinines ont déjà paru dans le sang circulant.* Moins de deux heures après l'introduction du vaccin sous la peau, une très faible partie de l'antigène injecté quitte la région inoculée pour pénétrer dans la circulation sanguine et lymphatique, et aller se porter là où les anticorps prennent naissance. Le reste, la plus grande quantité, est fixé sur place, par les éléments du tissu cellulaire sous-cutané, et engendre la réaction inflammatoire et œdémateuse qui constitue la *lésion locale*. Il y persiste assez longtemps, mais ne semble pas inciter les cellules qui l'ont fixé, ainsi que les leucocytes arrivés par diapédèse, à fabriquer des agglutinines. Le taux de ces agglutinines dans le sang circulant ne diminue guère, en effet, lorsqu'on supprime (par excision) la lésion locale : tout se passe comme si celle-ci était totalement indifférente au processus de l'agglutinogénèse.

Quant au lieu de formation des anticorps, on ne le connaît pas exactement : PFEIFFER, METCHNIKOFF, KRAUS et LEVADITI pensent qu'il est constitué par les organes hématopoïétiques et les globules blancs qui y prennent naissance ; par contre, V. DUNGERN, WASSERMANN et BES-REDKA admettent la genèse locale des anticorps, à la place même où se fixe l'antigène ; d'après les travaux de BES-REDKA, il semble que la muqueuse intestinale joue un rôle de premier ordre à ce point de vue.

Comment doit être composé un vaccin ?

PASTEUR avait admis qu'un vaccin devait être composé de germes *vivants*, mais atténués. WRIGHT substitua les

vaccins tués aux vaccins vivants, car, pour lui, les antigènes ne sont pas des produits de métabolisme élaborés par les microbes pendant leur multiplication dans l'organisme, mais des éléments dérivés du protoplasme bactérien.

Dans les vaccins, ce ne sont pas les microbes vivants ou morts qui constituent les vrais antigènes, mais ce sont des éléments dissous, et les microbes, qu'ils soient morts ou vivants, ne sont en réalité que « les substances mères des antigènes ».

Comment agissent les vaccins ?

Pour WRIGHT, la vaccinothérapie est une *méthode opsonisante* : les vaccins sont des substances qui, introduites dans l'organisme, provoquent la formation de substances protectrices qu'il a dénommées *opsonines*. Ces anticorps, contenus dans le sérum, préparent la phagocytose et la rendent plus efficace.

Il faut distinguer deux sortes d'opsonines : les *opsonines banales*, existant dans tous les sérums, par conséquent non spécifiques (elles sont thermolabiles), et les *opsonines spécifiques* ou *immunopsonines*, qui ne se forment que dans le sérum des individus qui ont été vaccinés contre un microbe déterminé (elles sont thermostabiles).

Le rapport existant entre les opsonines spécifiques et les opsonines normales constitue l'*indice opsonique*.

Pour WRIGHT, la mesure de l'indice opsonique du sérum constitue le contrôle nécessaire de la vaccinothérapie : il existe, en effet, immédiatement après l'injection de vaccin, une première *phase*, dite *négative*, ou, pour mieux la définir, un effet apophylactique ou désimmunisant, traduisant un fléchissement des anticorps ; puis survient ensuite une *phase*

positive ou, pour mieux dire, un effet épiphylactique ou immunisant, correspondant à une augmentation notable du taux des opsonines. En somme, l'indice opsonique du sérum diminue d'abord, puis augmente parallèlement au développement des anticorps, et si l'on repère sur un graphique les flux successifs traduisant l'accroissement des opsonines, on observe « la marée montante de l'immunité ». (WRIGHT.)

La quantité de vaccin injectée est de toute première importance. C'est d'elle que dépendent le degré et le genre de la réponse de l'organisme, ainsi que la quantité de substances protectrices produites. Avec des doses faibles de vaccin, on peut observer, en moins de vingt-quatre heures après l'injection, une phase positive. L'injection de plus grandes doses de vaccin peut être suivie d'une augmentation similaire des anticorps, mais éphémère, connue sous le nom de « fausse ascension ». Après cette phase positive passagère, ces fortes inoculations de vaccin produisent une phase négative, et cet effet désimmunisant est d'autant plus grand et plus prolongé que la quantité d'antigène introduite dans le sang a été plus grande.

Donc la question de dose est primordiale : si on traite un sujet infecté par une dose excessive, on aggrave son état, et à chaque injection nouvelle, on additionne les effets négatifs, nocifs.

De même que la dose du vaccin, le moment opportun pour l'injection est très importante : en effet, si on injecte le vaccin pendant une phase négative, on accumule les effets négatifs ; tandis que si on choisit le moment de phase positive, les effets s'accumulant, on augmente la phase immunisante.

Comme on le voit, WRIGHT utilise les vaccins sous le contrôle de la méthode opsonique. Mais la mesure de l'indice opsonique est une méthode de laboratoire longue, délicate, sujette à de nombreuses causes d'erreur, beaucoup trop complexe pour entrer dans la pratique ; aussi, la plupart des auteurs, après WRIGHT, ont-ils négligé sa recherche et se sont basés uniquement sur l'étude des réactions cliniques pour contrôler l'action de la vaccinothérapie.

D'ailleurs WRIGHT avait noté que les phases positive et négative se traduisaient par des modifications cliniques faciles à observer, par exemple des malaises généraux et une élévation thermique, une aggravation de l'état local (augmentation de l'écoulement dans la blennorrhagie, accroissement des douleurs dans les arthrites) pour la phase négative, au contraire une amélioration des signes généraux et locaux pour la phase positive.

Dans un travail récent (1), WRIGHT admet que l'on peut déterminer exactement les doses de vaccin à injecter, en se basant sur les modifications sanguines produites par l'inoculation de vaccin *in vivo* et *in vitro*.

On sait que, dans la vaccinothérapie, la dose réellement agissante est la dose d'antigène introduite sous forme de vaccin, augmentée de celle que fournissent les microbes infectants ; donc, plus l'infection est intense, plus faible doit être la quantité de vaccin injectée, et il faut écarter toute idée de vaccination quand une dose hypervaccinante est déjà en circulation dans le sang.

D'où le principe général de Wright : la dose de vaccin à employer doit être inversement proportionnelle à l'intensité de l'infection.

(1) WRIGHT, *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1923.

Bien que les microbes morts ou vivants fournissent le même antigène, ils ont un rôle très différent : les microbes morts fournissent notre agent thérapeutique, mais les microbes vivants décident de l'issue de la maladie ; la réaction vaccinnante dépendra des doses de vaccin administrées, mais l'efficacité de cette réaction dépendra du nombre de microbes vivants auxquels on aura eu affaire.

Et WRIGHT a ainsi codifié les principes de la vaccinothérapie en un certain nombre de lois dont les plus importantes sont les suivantes :

1° Quand des vaccins sont ajoutés au sang en proportion convenable, on obtient aussitôt une réaction épiphylactique, et le maximum de cette réaction peut être atteint après un délai très court ;

2° La réaction épiphylactique en question consiste en la mise en liberté d'éléments opsoniques et bactériens dérivés des leucocytes, et généralement c'est surtout par l'action chimique ectocyttique, et très peu par la phagocytose avec digestion interne, que l'action bactéricide des leucocytes se manifeste ;

3° Les substances antibactériennes dont il est question ici sont polytropiques ; en d'autres termes, elles agissent non seulement sur le microbe qui fournit le vaccin, mais aussi sur d'autres espèces de germes absolument différents.

Cette troisième loi nous amène à parler de la spécificité des vaccins.

Spécificité des vaccins. — La protection conférée par le vaccin est-elle toujours spécifique, c'est-à-dire n'existant que contre l'espèce d'agent pathogène qui compose le vaccin, comme l'admettait PASTEUR ?

Pour WRIGHT, la vaccination confère une protection

non spécifique, c'est une idée qui s'impose en réfléchissant : il est difficile de supposer que les leucocytes emmagasinent dans leur protoplasma des substances bactéricides monotropiques et des opsonines spéciales pour chaque sorte de microbes ; au contraire, on suppose facilement que les leucocytes possèdent une provision d'éléments antibactériens polytropiques capables de déployer leur action contre tout microbe envahisseur sans distinction d'espèce.

D'ailleurs de nombreux auteurs ont signalé les heureux résultats obtenus par l'emploi de vaccins préparés avec des microbes autres que ceux ayant causé l'infection traitée : amélioration des tuberculeux par des injections de vaccin antistaphylococcique (NICOLLE et BLAIZOT), guérison des lupus tuberculeux par l'inoculation de cultures stérilisées de streptocoques et de bacillus prodigiosus (HALLOPEAU et ROGER), guérison des lupus érythémateux par des injections de cultures typhiques stérilisées (ENGMANN et MAC GARRY), résultats favorables dans la fièvre typhoïde par des cultures tuées de bacilles pyocyaniques (RUMPF) ou de colibacilles (KRAUSE), guérison des épидidymites blennorragiques par le vaccin de Delbet (PAYENNEVILLE), guérison des rhumatismes blennorragiques par le vaccin typhique (HARRISON), etc...

L'expérimentation confirme ces faits : les lapins injectés avec du colibacille résistent à l'inoculation typhique (TEAGUE et MAC WILLIAMS) ; les souris ayant reçu du lipovaccin antityphoïdique résistent mieux que les témoins à l'infection streptococcique (MEDLAR).

De même l'on peut admettre qu'une action vaccinnante peut être apportée aux leucocytes par des agents chimiques autres que les antigènes microbiens : on sait, par exemple,

qu'après des injections de novarsénobenzol, le sang devient, pendant quelques heures, bactéricide pour le streptocoque et le staphylocoque.

Donc des substances antibactériennes non spécifiques peuvent être mises en liberté par les leucocytes sous l'influence d'un antigène quelconque.

Si nous voulons maintenant résumer les idées de WRIGHT, nous admettrons avec lui que : « Le mode d'action des vaccins est une réaction épiphylactique provoquée dans le sang, caractérisée par une augmentation subite du pouvoir bactéricide et du pouvoir opsonique du sérum, cette augmentation étant le résultat d'une libération soudaine par les leucocytes de bactéricidines polytropiques et d'opsonines. »

Telles sont les idées théoriques de WRIGHT sur la vaccinothérapie : si elles sont discutables et si, en particulier, on a abandonné, comme contrôle de la méthode, l'étude de l'indice opsonique, il n'en reste pas moins vrai que les applications pratiques n'en ont presque pas été modifiées depuis les premières recherches du médecin anglais, et malgré les nombreux travaux poursuivis pendant les vingt ans qui ont suivi.

*
* *

Les journaux médicaux et les sociétés scientifiques ont beaucoup parlé, ces dernières années, de la thérapeutique par les chocs colloïdo-clasiques, ou de la *protéinothérapie* (travaux de WIDAL sur la crise hémoclasique), et certains auteurs, frappés de l'analogie des résultats obtenus par les injections de corps protéiques et les vaccins, ont admis que les effets thérapeutiques des vaccins étaient dus à la péné-

tration des matières albuminoïdes microbiennes dans l'organisme. Chaque fois qu'on injecterait un vaccin, on produirait dans le sang un choc hémoclasique, c'est-à-dire une rupture de l'équilibre miscellaire du plasma. D'ailleurs, l'effet curatif d'un vaccin ne se produirait bien que s'il existe un choc.

La lactothérapie, l'hémothérapie et la vaccinothérapie ne seraient donc que des méthodes agissant de la même façon, par la production de chocs.

Et, en effet, l'on traite avec autant de succès la furonculose, par exemple, par l'une quelconque de ces méthodes : l'effet obtenu par l'auto-hémothérapie est souvent plus rapide que celui produit par la vaccinothérapie antistaphylococcique.

En réalité, il faut distinguer, dans le mode d'action d'un vaccin, deux éléments :

a) *un élément spécifique*, constitué par les anticorps (nous avons vu plus haut que WRIGHT n'admet pas la spécificité de ces derniers ; cependant on sait que la vaccination anti-éberthienne n'immunise pas contre les fièvres paratyphoïdes) ;

b) *un élément banal* : les matières albuminoïdes.

Les résultats favorables, immédiats, mais fugaces, obtenus par la vaccinothérapie, sont consécutifs au choc colloïdo-clasique produit par l'introduction des albumines contenues dans le vaccin, tandis que les résultats éloignés et définitifs, c'est-à-dire ne s'épuisant pas, mais, au contraire, s'accumulant à chaque injection nouvelle, sont sous la dépendance des anticorps, spécifiques ou non, produits par l'introduction de l'antigène microbien.

En ce qui concerne le vaccin antigonococcique, DEMON-

CHY a pu mettre en lumière, dans son mode d'action, deux éléments parallèles, mais distincts, l'un spécifique, l'autre non spécifique. En expérimentant sur deux séries de malades atteints de blennorragie au début, en injectant aux uns du vaccin de Delbet (vaccin donnant une forte réaction générale), et aux autres du stock-vaccin antigonococcique, chez les malades de la première série l'écoulement diminue pendant 24 à 48 heures, mais la durée de la maladie n'est pas écourtée, alors que chez ceux de la deuxième on voit la guérison survenir parfois en 6 à 8 jours.

Si on injecte ces mêmes doses de vaccin non spécifique et spécifique à des blennorragiens à la période de déclin, on observe, dans l'un et l'autre cas, des *guérisons brusquées*. Il existe donc, en dehors de l'action spécifique, une action due à un *choc protéinique*, et l'on peut, en faisant varier les doses d'un même vaccin, faire prédominer l'une ou l'autre de ces actions. Dans la blennorragie au début, il faut faire fabriquer à l'organisme des anticorps, donc agir par de petites doses de vaccin spécifique ; au contraire, à la période de déclin, il faut amener dans l'organisme une réaction générale violente, il faut produire un choc (et on l'obtiendra aussi bien en injectant une forte dose de vaccin antigonococcique qu'une albumine hétérogène quelconque) pour brusquer la guérison.

A. ROCHAIX a émis une hypothèse séduisante : le choc colloïdal ne se produit qu'à la suite de l'injection d'albumines spéciales, les *nucléo-protéides* : ces dernières, en effet, existent dans le lait (caséine), dans le sang (noyaux des leucocytes), dans les vaccins bactériens (chromatine microbienne).

En ce qui concerne le mode d'action de l'auto-hémothé-

rapie, nous avons montré, avec NICOLAS, GATÉ et DUPAS-QUIER, qu'elle n'agissait pas à la façon d'une vaccination, un sujet atteint de furonculose guérissant aussi bien par des injections de sang d'un sujet n'ayant jamais eu de furoncles (homo-hémothérapie) ou de sang provenant d'animaux (hétéro-hémothérapie).

Donc il faut séparer les deux actions qui entrent en jeu dans la vaccinothérapie et admettre qu'elle agit surtout par la production d'une réaction de nature spécifique, dont le processus a été bien mis en lumière par la conception de Maurice NICOLLE : dans un organisme infecté, il se produit une concentration d'anticorps au niveau des foyers ; ils peuvent ainsi fixer et concentrer l'antigène introduit par injection ; il se produit un conflit antigène-anticorps ; il en résulte, sous l'action combinée de l'anticorps et de l'alexine, une *décoagulation de l'antigène* : c'est une réaction d'hypersensibilité dont l'intensité varie avec la proportion des substances en conflit.

« Cette réaction offre le caractère de l'inflammation
« typique ; lorsqu'elle n'atteint pas un degré excessif,
« elle amène la digestion, puis la résorption des bactéries
« et des cellules mortes, c'est-à-dire des éléments étrangers
« et des éléments devenus étrangers, des hétérogènes.
« La résorption peut d'ailleurs demeurer incomplète ; on
« recommencera alors les injections d'antigène et, si la
« gravité des lésions ne s'y oppose pas, l'effet curatif
« arrivera finalement. Lorsque la réaction va trop loin,
« c'est l'aggravation au lieu de la guérison ; l'inflammation
« devient suppurative et nécrosante ; les germes vivants
« et libérés se répandent dans les tissus phlogosés, déter-
« minant l'extension du foyer ; certains d'entre eux pénè-

« trent même éventuellement dans les vaisseaux altérés
« et iront produire des métastases. Les résultats de la
« vaccinothérapie dépendent donc de l'intensité des phé-
« nomènes réactionnels, partant de la quantité de l'anti-
« gène et de celle de l'anticorps ; la première se mesure
« sans peine, la seconde ne peut être évaluée que très
« grossièrement. On s'en remettra pour cela aux données
« cliniques, nombre, siège et étendue des foyers, caractère
« progressif, stationnaire ou régressif des lésions, état
« général....

« La bactériothérapie détermine, par un mécanisme
« spécifique, des inflammations purement banales. »

On ne peut donc pas nier l'action spécifique des vaccins ;
quant à l'action fugace produite par les protéines conte-
nues dans le vaccin, elle se surajoute simplement à la pré-
cédente.

C'est également l'avis de WIDAL : « Dans la vaccino-
« thérapie des infections, certains succès immédiats attri-
« bués à l'action spécifique du vaccin, relèvent, en réalité,
« de la réaction banale de choc protéique que peut déter-
« miner toute protéine microbienne ; l'emploi d'un vaccin
« spécifique offre toutefois cet avantage indéniable qu'à
« cette action primitive dont l'effet thérapeutique est, nous
« l'avons vu, aléatoire, peut se surajouter une action
« vaccinale secondaire, suscitée dans l'organisme par l'in-
« troduction de l'antigène responsable de la maladie. »

Pour terminer ce chapitre relatif à la vaccinothérapie
en général, insistons sur ce fait, insuffisamment vulgarisé,
que la vaccinothérapie, contrairement à la sérothérapie,
est une méthode d'*immunisation active* : dans la vaccina-

tion, l'organisme doit lui-même créer les éléments d'immunisation, donc elle ne doit s'adresser qu'à un sujet pas trop gravement atteint. Dans la sérothérapie, au contraire, on apporte à l'organisme des substances antimicrobiennes ou antitoxiques toutes préparées, l'organisme n'a aucun effort à faire (c'est l'animal producteur du sérum qui a été vacciné).

Les sérums ont une action immédiate, mais qui s'épuise vite. Au contraire, avec les vaccins, il faut un délai (facile à mettre en évidence dans la vaccination préventive) pour que l'action thérapeutique puisse se produire. Les vaccins confèrent à l'organisme une *immunité active, retardée, mais prolongée* (P. COURMONT).

CHAPITRE II

Les différents vaccins antigonococciques

Nous éliminerons complètement de notre étude les vaccins administrés par voie buccale ou *entéro-vaccins*, dont l'action est incertaine (WRIGHT, MINET et DEBAINS).

Rappelons, d'autre part, que pour la fièvre typhoïde, maladie où la vaccination par voie intestinale semblait rationnelle, J. COURMONT et ROCHAIX ont montré qu'il fallait, pour obtenir l'immunisation, utiliser, non pas la voie buccale, mais la voie rectale, en introduisant sous forme de lavements des doses massives de vaccin (100 centimètres cubes de cultures typhiques tuées à 55°).

Nous laisserons également de côté les vaccins (chauffés ou filtrés) administrés par la voie cutanée (scarifications) ou par la voie urétrale (BRUSCHETTINI), qui sont de date trop récente pour que l'on puisse juger de leur efficacité.

Nous n'aurons donc en vue que les vaccins administrés en *injections* sous-cutanées ou intra-musculaires, la voie

intra-veineuse, exposant à une violente réaction générale, devant rester exceptionnelle. WRIGHT a bien montré l'avantage des injections hypodermiques qui permettent au vaccin de se déverser lentement et continuellement dans le sang.

Les vaccins peuvent se diviser en deux grandes classes :

1° Les *stock-vaccins* ou vaccins hétérogènes, préparés à l'aide de microbes provenant de sources multiples et conservés au laboratoire en stock ;

2° Les *auto-vaccins* ou vaccins autogènes, préparés à l'aide des microbes isolés des produits pathologiques du malade lui-même.

Les stock-vaccins sont *monovalents* lorsqu'ils ne renferment qu'un seul microbe (une seule souche microbienne sert à leur préparation), ou *polyvalents*, lorsqu'ils sont préparés avec plusieurs souches de gonocoques.

Les auto-vaccins sont *monomicrobiens*, lorsqu'ils ne renferment qu'un seul microbe, en l'espèce le gonocoque incriminé comme étant l'agent causal de la maladie, ou *polymicrobiens*, lorsqu'on associe, dans la préparation du vaccin, le gonocoque et les microbes qui lui sont associés.

Comme nous allons le voir en étudiant les différents vaccins antigonococciques, ces vaccins sont extrêmement variables par leur mode de préparation : variables par le liquide dans lequel les corps microbiens sont en suspension : eau physiologique (*vaccins aqueux*), mélange d'huiles (*vaccins huileux*), variables par le mode de stérilisation des microbes :

Agents physiques : la *chaleur* est le procédé le plus employé, signalons également le froid (séjour à la glacière), la lumière, les rayons ultra-violet ;

Agents chimiques : addition d'*antiseptiques* (acide phénique, éther, iode, formol, etc.).

Enfin nous verrons qu'il existe des vaccins dont le mode de préparation est plus compliqué (vaccins sensibilisés, vaccins détoxiqués, etc.).

Le vaccin antigonococcique de Wright.

« Les vaccins de WRIGHT sont des microbes tués par le séjour pendant une demi-heure dans une étuve à 60°. La matière vaccinale est constituée essentiellement par les toxines intra-cellulaires des bactéries, le protoplasma bactérien ayant été rendu inactif par la chaleur (1). »

Le microbe, isolé sur le malade (auto-vaccin), est cultivé sur des tubes de gélose ascite pendant 24 heures à 37°. La culture est émulsionnée dans quelques centimètres cubes d'eau salée à 1 pour 100, puis rendue homogène par agitation.

La numération est faite comparativement à un échantillon de sang d'un individu normal : on prélève quelques gouttes de l'émulsion microbienne que l'on mélange avec un volume égal de sang frais, on étale, on colore et on regarde au microscope ; comme un centimètre cube de sang renferme cinq milliards de globules rouges, il est facile de connaître la quantité de microbes contenus dans l'émulsion.

On ajoute ensuite la quantité d'eau physiologique nécessaire pour avoir un taux qui, pour WRIGHT peut varier de 2.500.000 à 5.000.000 de gonocoques pour telle affection, de 40.000.000 à 50.000.000 et plus pour une autre.

(1) JARVIS, *Presse Médicale*, 5 mars 1910.

La stérilisation du vaccin se fait par un chauffage d'une demi-heure à 60° (bain-marie ou étuve) et par addition d'une petite quantité d'antiseptique (acide phénique à 5 pour 1.000, lysol à 2,5 pour 1.000). La stérilité est contrôlée par ensemencement, après chauffage, sur un nouveau tube de gélose ascite.

On prépare deux sortes d'ampoules : les unes contenant 5 millions de gonocoques par centimètre cube, les autres 50 millions. Les injections se font sous-cutanées, de préférence au niveau de la région abdominale ou interscapulaire.

L'intervalle séparant deux injections est de 2 à 10 jours ; les doses sont augmentées progressivement en se basant sur l'indice opsonique ou sur les phénomènes cliniques.

WRIGHT, qui a le premier expérimenté son vaccin, a obtenu quelques résultats heureux dans les urétrites gonococciques (diminution de l'écoulement et atténuation des phénomènes douloureux).

MAININI, au lieu d'utiliser un auto-vaccin, emploie un stock-vaccin monovalent préparé selon la technique de WRIGHT, mais chauffé à 70° pendant une demi-heure et dosé au moyen d'une numération faite à l'aide de l'hématimètre de Thoma-Zeiss, en comptant directement les gonocoques colorés au bleu de Unna, le vaccin étant mélangé à une dilution de sang, de façon à ce que les globules rouges servent de points de repère. MAININI est le premier auteur qui ait employé le stock-vaccin antigonococcique dans l'arthrite blennorragique : dans quatre cas de rhumatisme gonococcique le vaccin a agi nettement ; au contraire, dans un cas de rhumatisme articulaire aigu franc, et dans un cas de pseudo-rumatisme pneumococcique, le vaccin antigonococcique est resté sans effet. La quantité injectée par

cet auteur oscille entre un million et 400 millions de gonocoques. A la suite des résultats obtenus dans ces premières observations, MAININI apporte des conclusions intéressantes, et que nous retrouvons dans toutes les observations publiées ultérieurement : le vaccin antigonococcique exerce sur les arthrites blennorragiques une action analgésique très prononcée, précédée d'une augmentation des élancements douloureux au niveau des articulations malades. Cette action est indépendante de l'index opsonique, « dont la courbe est capricieuse et semble peu apte à fournir des renseignements pratiques sur la marche de l'infection locale ».

Enfin l'action analgésique produite par le vaccin est spécifique et peut servir pour le diagnostic étiologique d'un rhumatisme de nature indéterminée.

A. MAUTÉ emploie les auto-vaccins aqueux chauffés à 53° pendant une heure et fait remarquer que la stérilisation à des températures plus élevées diminue le pouvoir vaccinant.

Il injecte de 5 à 15 millions de gonocoques morts. Ses résultats sont peu encourageants : sur trois cas d'urétrite aiguë et quatre cas d'arthrite gonococcique, il n'a qu'une seule guérison (une urétrite guérie en cinq jours).

Cet auteur montre l'inutilité du contrôle de l'index opsonique (on peut faire des injections pendant la phase négative) et insiste sur la nécessité de n'employer, pour la préparation du vaccin, que le microbe isolé des propres lésions du malade.

Deux ans après sa première communication (1), MAUTÉ expose (2) les résultats de sa pratique en vaccinothérapie.

(1) MAUTÉ, *Société de Biologie*, 27 Mars 1909.

(2) MAUTÉ, *Presse Médicale*, 15 Mars 1911.

Il continue à se baser uniquement sur la clinique, et non pas sur la mesure de l'index opsonique, pour l'utilisation du vaccin. Il n'emploie que les auto-vaccins, car il existe de nombreuses variétés d'un même microbe et il faut faire produire à l'organisme des anticorps spécifiques pour le microbe dont le sujet est porteur. Il faut même préparer de nouveaux auto-vaccins au cours de l'évolution de la maladie, car le microbe en cause peut changer ses caractères.

Enfin MAUTÉ montre que l'injection vaccinale est suivie d'une réaction focale, et comme WRIGHT, rejette la vaccinothérapie au cours des septicémies.

Bien que le vaccin antigonococcique, joint aux lavages, raccourcisse la durée des blennorragies, ce n'est pas une méthode générale à employer dans l'urétrite, pas plus que dans les complications par propagation (prostatite, cystite, épидидymite), mais, au contraire, c'est la méthode la plus efficace pour le traitement du rhumatisme gonococcique : sur 14 cas traités, il a 10 guérisons et 4 améliorations (sédation des douleurs).

JARVIS, qui étudie longuement le vaccin antigonococcique de Wright, dit que plusieurs expérimentateurs (IRONS, WHITMORE, EYRE et STEWART, MAININI) ont obtenu de bons résultats avec les stock-vaccins ; la recherche de l'indice opsonique est trop difficile pour être utilisée couramment. L'auteur passe en revue les résultats obtenus dans la blennorragie aiguë et chronique, les complications locales (épидидymite, cowpérite, prostatite, cystite), les complications à distance : iritis, rhumatisme et la gonococcémie. Les résultats sont variables, nuls dans certains cas, excellents dans d'autres.

A Lyon, le vaccin de Wright a été expérimenté, en 1912, par BONNAMOUR, qui a apporté deux cas de guérison de rhumatismes blennorragiques graves, par l'injection de doses variant entre 1 million et 50 millions de gonocoques. Le vaccin employé était d'abord un stock-vaccin provenant de Londres, puis de la maison Hallion et Carrion, de Paris.

L'auteur montre que si les résultats sont à peu près nuls dans la blennorragie aiguë ou chronique, par contre, ils sont excellents dans les arthrites, tant à l'étranger (BRISTOW, COLE et MEAKINS, EYRE et STEWART, IRONS, BRUCKE, MAC OSCAR, MAININI, WHITE et EYRE, WHITMORE, BANNATYNE et LINDSAY) qu'en France (DIEULAFOY, MAUTÉ, RENAUD-BADET).

A côté de ces vaccins chauffés employés en France, signalons les stock-vaccins analogues employés activement à la même époque (1909) en Allemagne d'abord : l'arthigon de BRUCK et le vaccin de REITER, contenant un chiffre très réduit de germes (5 à 20 millions par centimètre cube), les auteurs étant arrêtés par la crainte de dépasser la dose toxique d'antigène : BRUCK et REITER injectent d'abord 1/2 centimètre cube, puis 1 à 2 centimètres cubes, tous les 2 ou 3 jours ; et d'autres vaccins déjà plus riches en gonocoques, celui de BRUSCHETTINI, en Italie, celui de BELONOWSKY, en Russie (100 millions par centimètre cube), de MERCK, en Allemagne (400 millions), etc...

Le vaccin de Maurice Renaud.

C'est un stock-vaccin monovalent qui diffère du vaccin de Wright par le mode de stérilisation. En effet, il s'agit

d'un vaccin non chauffé, la chaleur, d'après M. RENAUD, même à une température de 56°, modifiant les produits bactériens.

La technique de préparation est la suivante : l'émulsion de gonocoques en eau physiologique est pesée après centrifugation, puis on fait une seconde émulsion à raison de 6 milligrammes par centimètre cube, et on la place dans de petits tubes en quartz, sous une épaisseur de 8 millimètres, qu'on soumet pendant 10 à 15 minutes aux irradiations de rayons ultra-violets fournis par une lampe de quartz, à vapeurs de mercure, marchant sur un courant de 110 volts avec quatre ampères.

Par ce procédé, l'auteur aurait obtenu des résultats satisfaisants (STEPHEN-CHAUVEY).

Le vaccin de M. RENAUD donne de violentes réactions attribuées à la présence des endotoxines et est abandonné actuellement (1).

Les virus-vaccins sensibilisés.

En 1902, BESREDKA, étudiant l'immunisation active contre la peste, le choléra et l'infection typhique, montra que la méthode proposée par CALMETTE et SALIMBENI, méthode consistant à employer le mélange de sérum et de microbes, ne pouvait assurer qu'une immunité de très faible durée.

Se basant, d'autre part, sur les expériences d'EHRlich et MORGENROTH, ayant remarqué que toute cellule, mise en contact avec son anticorps, fixe celui-ci, et cela à l'exclusion de toute autre substance qui pourrait s'y trouver mélangée,

(1) A côté de ce vaccin stérilisé par un procédé physique, mentionnons le vaccin de Muringer, chauffé à 100°; l'émulsion est ensuite exposée à la lumière solaire.

BESREDKA eut l'idée de préparer un vaccin en mettant en contact les microbes avec le sérum antimicrobien correspondant, en employant aussi peu d'anticorps que possible.

Sa technique est la suivante, pour le vaccin antipesteux : l'émulsion de bacilles pesteux, tuée par la chaleur, est mise en contact avec du sérum antipesteux, bien agglutinant, pendant 12 heures, puis le sérum est décanté : il faut en effet débarrasser complètement les microbes du sérum dans lequel ils baignent.

Les vaccins anticholérique et antityphique sont préparés de la même façon, avec cette différence que les corps microbiens sont traités par leurs sérums respectifs.

Avec un tel vaccin, l'immunité est obtenue rapidement (24 à 48 heures) et de longue durée.

Le principe de la méthode des *virus-vaccins sensibilisés* de Besredka, dit CRUVEILHIER, qui a été le premier à l'appliquer au gonocoque, « est qu'un microbe, mis en contact avec un sérum préparé contre lui, y fixe l'anticorps « ou sensibilisatrice correspondant à l'exclusion de toute « autre substance contenue dans le sérum. Une fois que « l'anticorps est ainsi happé en quelque sorte par les microbes, ceux-ci ne le lâchent plus. En dépit des lavages « répétés à l'eau physiologique auxquels ils sont soumis « afin d'être débarrassés des matières albuminoïdes et « autres en abondance dans les sérums, ces microbes ne « demeurent pas moins imprégnés d'anticorps et conservent leurs propriétés. Teints, pour ainsi dire, de ce « qu'il est convenu d'appeler la sensibilisatrice spécifique « du sérum, les microbes deviennent des virus-vaccins doués « d'une action sûre, rapide, inoffensive et durable, due au « minimum d'atteinte subie par les virus, à la vitesse de

« leur résorption, à l'atténuation imprimée par les anticorps. »

Les virus-vaccins sensibilisés agiraient en stimulant la phagocytose, et dès leur pénétration dans l'organisme, « ils deviennent la proie des globules blancs » (BESREDKA).

La technique de préparation du vaccin antigonococcique de CRUVEILHIER est la suivante : préparation du sérum : immunisation de chèvres par injections intra-veineuses sub-intrantes de Besredka ; emploi de cultures de moins de 36 heures sur gélose-ascite sérum de lapin ; le sérum antigonococcique et les gonocoques sont mis en contact pendant 24 à 36 heures à la glacière. On centrifuge ensuite, et on ne conserve qu'une petite partie du sérum qui sert à émulsionner les microbes. La présence de cette faible quantité de sérum dans le vaccin empêche la désensibilisation et facilite la conservation du vaccin.

Le mode d'emploi et les résultats sont indiqués par CRUVEILHIER dans une série de communications à la Société de Biologie (1913).

Les injections sont pratiquées dans le tissu cellulaire sous-cutané, en dedans du bord interne de l'omoplate, et sont répétées avec des intervalles de 2 à 5 jours entre chaque injection.

CRUVEILHIER donne peu de précisions pour les doses (on ne doit jamais injecter de doses inférieures à 1/50^e de tube de gélose 18-22, ni supérieures à un 1/2 tube).

Il a obtenu de bons résultats dans le traitement de l'orchite blennorragique, de la cystite blennorragique, de la blennorragie de la femme (complications utéro-annexielles), du rhumatisme blennorragique, aigu et chronique.

W. BROUGHTON-ALCOCK a, depuis 1912, appliqué la

méthode des virus-vaccins sensibilisés dans le service de Darier et signalé de bons résultats dans les complications de la blennorragie (orchites, arthrites et péri arthrites), des échecs dans les urétrites aiguës ou chroniques.

DOPTER et PAURON ont également obtenu de bons résultats avec ce vaccin dans les complications de la blennorragie (arthrites, orchites, cystites).

LEGUEU a signalé des succès dans des cas de cystite, prostatite, salpingite et orchite, mais il a noté également des échecs.

MALLETERRE (1) apporte trois observations de rhumatisme blennorragique et quatre observations d'orchi-épididymite blennorragique traitées par le vaccin de Cruveilhier avec succès.

Contrairement aux idées théoriques de BESREDKA, les injections sont suivies de réactions vaccinales, générale et locale, assez vives.

D'autre part, des critiques ont été adressées au vaccin de Cruveilhier: il serait d'une conservation très réduite, car la sensibilisatrice ne reste pas longtemps fixée aux microbes. L'influence du sérum disparaît en très peu de temps et les microbes, s'ils sont employés vivants, retrouvent alors leur activité et l'on peut avoir de violentes réactions dues aux endotoxines.

Les microbes doivent être employés vivants, dit CRUVEILHIER dans sa première note à la Société de Biologie, mais il laisse les gonocoques en contact avec le sérum pendant 24 à 36 heures à la glacière !

(1) F. MALLETERRE, *Thèse*, Paris 1912-13.

Le vaccin atoxique de Nicolle et Blaizot.

Dans une première communication (1), NICOLLE et BLAIZOT, de l'Institut Pasteur de Tunis, ont montré les inconvénients des vaccins antigonococciques employés jusqu'alors, inconvénients dus à la toxicité de ces vaccins, et ont admis comme principe « *qu'il n'y a de vaccinothérapie possible qu'avec un vaccin atoxique* ».

Dans une deuxième communication (2), ces auteurs exposent le mode de préparation de leur vaccin :

I. — « Vivants, les virus et les cultures microbiennes
« constituent les vaccins les plus actifs. S'il était possible de les conserver dans l'état même où on les obtient
« dans les laboratoires, le problème de la préparation des
« vaccins se trouverait singulièrement simplifié. Or, un
« tel état est essentiellement temporaire. Dans l'eau physiologique qui leur sert de véhicule, certains microbes continuent à se multiplier ; tôt ou tard tous meurent,
« dégénèrent et s'autolysent. Un vaccin vivant n'est donc
« pas un vaccin stable.

« D'autre part, les procédés employés jusqu'à présent
« pour supprimer la vitalité des microbes (chaleur, éther,
« etc.), coagulent brutalement ceux-ci et cette altération
« notable ne met pas les cadavres microbiens à l'abri de
« l'autolyse ultérieure.

« Supprimer la vitalité des microbes en réduisant au
« minimum leur altération, obtenir leur conservation sous
« leur forme originelle, telles sont les conditions qui nous
« ont paru nécessaires à la préparation du vaccin.

(1) Ch. NICOLLE et L. BLAIZOT, *Association d'Urologie*, 10 octobre 1913.

(2) Ch. NICOLLE et L. BLAIZOT, *Académie des Sciences*, 24 novembre 1913.

« Nous pensons qu'elles se trouvent remplies par l'em-
« ploi des solutions fluorurées. Emulsionnés dans une
« solution de fluorure de sodium à 7 pour 1000, les micro-
« bes meurent après des temps variables suivant la tem-
« pérature et l'espèce; leur altération est faible (EFFRONT,
« puis ARTHUS et HUBER ont montré que les fluorures
« ne coagulent pas l'albumine); d'autre part, le fluorure
« s'opposant à l'autolyse, les cadavres microbiens se con-
« servent longtemps avec leur forme et leurs réactions
« tinctoriales.

II. — « La toxicité des vaccins constitue l'écueil prin-
« cipal à leur emploi. Elle est particulièrement marquée
« en ce qui concerne le gonocoque. Vivant (qu'il ait été ou
« non sensibilisé), tué par l'éther ou la chaleur, ce microbe
« détermine une réaction violente. On peut l'atténuer, dans
« une certaine mesure, en habituant le gonocoque à vivre
« sur des milieux privés de peptone et de plus en plus pau-
« vres en sérum; le séjour du microbe dans notre milieu
« conservateur amène encore une baisse de cette toxicité.
« Toutefois, la solution du problème fut demeurée, entre
« nos mains, incomplète, si une aide inattendue ne nous
« était venue d'autre part.

« L'action inconstante des vaccins gonococciques ordi-
« naires sur l'écoulement urétral nous avait conduit à
« rechercher si, dans le pus blennorragique, il n'existait
« pas à côté du gonocoque, des bactéries associées jouant
« un rôle dans l'infection et vis-à-vis desquelles il serait
« utile également de préparer un vaccin. Une de ces bac-
« téries est particulièrement répandue; c'est un coccus,
« très analogue au gonocoque, poussant de même façon sur
« la gélose au sang, mais s'en distinguant par son dévelop-

« pement abondant sur les milieux sans sérum, par un
« pigment orangé et surtout parce qu'il se colore par la
« méthode de Gram. Inoculé à l'homme, ce microbe ne
« provoque aucune réaction, et, fait imprévu, il montre,
« vis-à-vis de la blennorrhagie, la même action curative què
« les vaccins gonococciques. Ce qu'est ce microbe, nous
« l'ignorons, il semble bien, malgré ses réactions tincto-
« riales différentes, que sa spécificité d'action le rapproche
« du gonocoque.

III. — « Notre vaccin antigonococcique a bénéficié de
« ces diverses constatations. L'emploi du fluorure a permis
« d'obtenir un produit très analogue aux cultures vivantes
« et stables ; le microbe associé, que nous nommons *syno-*
« *coque*, de réaliser un vaccin atoxique.

« La technique de préparation est la suivante : sur le
« milieu :

« Bouillon de viande	100
« Urée	0,40
« Glucose	2
« Phosphate d'ammoniaque	0,05
« Sel marin	1
« Agar	1,5

« auquel on ajoute par tubes : pour 5 cm³ du milieu, un
« demi-centimètre cube de sérum de lapin, on ensemence
« un gonocoque légitime, entraîné à vivre sur des milieux
« de plus en plus pauvres en sérum ; le synocoque est cul-
« tivé sur le même milieu sans sérum. Après 24 heures,
« nous retirons nos cultures de l'étuve ; elles sont émul-
« sionnées dans une solution de fluorure de sodium à
« 7 pour 1000, soumises séparément à des lavages et centri-
« fugations successifs de façon à obtenir des microbes

« parfaitement isolés ; puis, mélangées dans les proportions
« de 9 parties pour une partie de gonocoques et le mélange
« titré à 500 millions de microbes par centimètre cube. Un
« séjour de 48 heures à la glacière suffit pour détruire la
« vitalité du microbe.

« La dose vaccinale est d'un demi-centimètre cube.
« En raison de la causticité légère de la solution fluorurée,
« nous conseillons de diluer le vaccin au moment de son
« emploi dans un centimètre cube d'eau salée physiologique
« et de pratiquer l'inoculation dans les muscles, de préfé-
« rence à la sous-cutanée. A des doses infiniment plus
« élevées (plusieurs milliards de microbes), le synoque
« seul ne serait pas toxique. »

Depuis cette communication, le vaccin de Nicolle a été employé par de très nombreux auteurs ; les observations de REMLINGER et de A. AUGAGNEUR, qui a fait les premiers essais à Lyon, sont rapportées par R. SALLE (1). Délivré par les Etablissements Poulenc, sous le nom de Dmègon, il a été beaucoup employé en France, donnant lieu aux avis les plus différents, car ses effets sont très inconstants.

NICOLAS, FAVRE, MASSIA et GATÉ l'ont expérimenté dans de nombreux cas de blennorragies urétrales aiguës, subaiguës, chroniques, d'orchi-épididymites, d'ophtalmies métastatiques, de prostatite aiguë, de rhumatismes poly et mono-articulaires, et, en suivant la technique exacte fixée par NICOLLE et BLAIZOT, sont arrivés aux conclusions suivantes :

1° La blennorragie urétrale aiguë, subaiguë ou chronique ne paraît pas influencée par le vaccin antigonococcique de Nicolle et Blaisot ;

(1) R. SALLE, *Thèse*, Lyon, 1913-14.

2° Certaines complications, comme l'ophtalmie métastatique, l'orchi-épididymite, la prostatite aiguë, nous paraissent bénéficier de cette thérapeutique, avec les réserves toutefois que comporte le succès obtenu contre ces complications éminemment curables par les traitements ordinaires ;

3° Le rhumatisme blennorragique, sous ses différentes formes, peut être amélioré dans quelques cas par le vaccin ; mais ces résultats heureux sont très irréguliers et très variables ;

4° En tous cas le vaccin de Nicolle et Blaizot est bien atoxique et se trouve, en général, admirablement supporté par les malades. Son emploi n'est jamais dangereux et peut toujours être tenté.

D'autres expérimentateurs, MOREAU¹ et DUBOIS, ont obtenu de bons résultats dans les orchi-épididymites blennorragiques ; BONNAMOUR et TERRISSE donnent des observations de rhumatismes gonococciques guéris par des injections de Dmègon faites à fortes doses.

Nous verrons plus loin les résultats obtenus avec ce vaccin en gynécologie et en ophtalmologie.

A côté des résultats favorables, de nombreux auteurs, LEGUEU, SIREDEY, NOGUÈS, MORAN signalent des échecs. Les membres de la Société belge d'Urologie, en 1913, ont été d'accord pour constater le peu d'efficacité de ce vaccin.

MARINGER, LEBRETON et MINET (1) ont montré, sur une statistique importante, que leurs résultats avec le Dmègon avaient été peu encourageants.

Enfin, MINET et DEBAINS (2), mentionnent de nouveaux insuccès avec le Dmègon.

(1) MARINGER, LEBRETON, MINET, *Société Française d'Urologie et XIX^e Congrès d'Urologie*, Paris, 1919.

(2) MINET et DEBAINS, *Congrès d'Urologie*. Paris 1923.

Signalons que, depuis quelque temps, il existe une nouvelle présentation du Dmègon, le « Néo-Dmègon », composé comme suit :

Gonocoques	50 millions ;
Synocoques	225 millions ;
Fluorure de sodium	1/1000 ^e ;
Eau physiologique phéniquée à 5/1000	1 cc.

Ce nouveau vaccin est réparti en deux séries d'ampoules, de même concentration bactérienne, mais préparées avec des races microbiennes différentes.

Comme on le voit, si le vaccin atoxique de Nicolle et Blaizot a joui d'une vogue passagère, il semble actuellement ne plus réunir tous les suffrages et nous en verrons les raisons plus loin : tout d'abord les doses de gonocoques contenues dans ce vaccin sont tout à fait insuffisantes ; en second lieu, il renferme des antiseptiques ; enfin la question d'atoxicité est sans importance.

• **Le vaccin de Bergeron et Vahram.**

Nous signalerons simplement en passant la « sulfo-vaccinothérapie » de Bergeron et Vahram qui, s'inspirant des travaux d'A. ROBIN et de MAILLARD sur la médication soufrée du rhumatisme, ont eu l'idée d'associer le soufre colloïdal au vaccin de Nicolle et Blaizot dans le traitement du rhumatisme blennorragique.

Le vaccin détoxiqué du Dr David Thomson.

Pour cet auteur, l'autolyse du gonocoque dans les solutions salines est due à l'alcalinité du milieu ; une solution de

soude à 1/10° ou 1/20° solubilise une émulsion épaisse de gonocoques. Une telle solution gonococcique alcaline de soude à 1/10° est précipitée par l'acide chlorhydrique normal; le liquide neutralisé surnageant est très toxique et provoque une forte réaction si on l'injecte sous la peau. Au contraire, le précipité de substance gonococcique est beaucoup moins toxique. Il n'est plus toxique du tout, si on le redissout dans la soude et si on le reprécipite par l'acide 5 ou 6 fois de suite.

Tel est le principe du *vaccin détoxiqué de David Thomson*.

Plus tard, ce médecin anglais sépara la toxine par un simple lavage répété du précipité avec une solution acide faible telle qu'une solution de phosphate acide de soude à 0,5 % contenant 0,5 % d'acide phénique pur.

On obtient ainsi un vaccin « détoxiqué », que l'on peut injecter à hautes doses.

D. THOMSON a préparé un vaccin polymicrobien, contenant des gonocoques et des microbes associés des urétrites (staphylocoques, bacilles diphtéroïdes, pneumocoques, etc.).

Le contrôle de l'efficacité de ce vaccin fut fait en recherchant son action sur le sérum des malades examiné par la méthode de Bordet-Gengou. L'augmentation notable du taux des anticorps (sensibilisatrices) est le témoin de cette efficacité.

L'expérimentation clinique fut faite par le docteur DAVID LEES, qui apporte des conclusions intéressantes, basées sur un nombre considérable de cas d'urétrites aiguës et chroniques, d'épididymites, de prostatites, de rhumatismes blennorragiques: à la suite des injections vaccinales, il constate la disparition rapide du pus et des gonocoques,

l'absence de complications, la rareté des infections secondaires, l'amélioration de l'état général, phénomènes cliniques marchant de pair avec les résultats des examens sériologiques (augmentation des anticorps).

Le lipo-vaccin antigonococcique.

Dans une première communication (1), LE MOIGNIC, SÉZARY et DEMONCHY exposent les raisons qui les ont guidés dans la préparation de leur lipo-vaccin antigonococcique ou *lipogon* :

1° D'abord utiliser des microbes aussi peu altérés que possible ;

2° Eviter les réactions violentes provoquées par l'introduction de doses élevées de gonocoques dans l'organisme.

En effet, disent ces auteurs, dans les vaccins à excipient aqueux (eau physiologique), le gonocoque présente des phénomènes de lyse extrêmement marqués et rapides qui lui enlèvent toutes ses qualités sans lui faire perdre sa toxicité, car les endotoxines sont libérées et restent en suspension dans l'eau. Cette toxicité est telle qu'on ne peut injecter en une seule dose qu'une quantité insuffisante de vaccin, et si l'on répète les injections, ou si l'on fait des doses plus élevées, on voit apparaître des accidents toxiques parfois très graves qui peuvent aller jusqu'au choc vaccinal de Méry et Hallé.

Il faut noter cependant que ce dernier accident n'a été observé qu'avec les vaccins antityphoïdiques, et le premier lipo-vaccin préparé par LE MOIGNIC, SÉZARY et DEMONCHY, était précisément un vaccin anti-éberthien.

(1) LE MOIGNIC, SÉZARY et DEMONCHY, *Société de Biologie*, 23 mars 1913.

Pour éviter les inconvénients sus-mentionnés, et se basant sur les bons résultats obtenus avec leur lipo-vaccin antityphoïdique, les auteurs ont adopté un excipient huileux pour la préparation de leur vaccin antigonococcique. Le lipogon est préparé au moyen de gonocoques récoltés sur des milieux solides et âgés de moins de 18 heures, car, après cette limite (et même dès la douzième heure), le gonocoque subit des déformations, des altérations et même des phénomènes de lyse.

Toujours pour éviter ces phénomènes de lyse, le gonocoque, incorporé à l'huile, n'est pas tué par la chaleur ou par l'action d'un antiseptique; mais par un séjour de 24 heures à la glacière.

Le lipogon renferme 5 milligrammes de gonocoques (pesés après centrifugation) par centimètre cube, ce qui correspond, d'après les numérations de G. LEMAIRE, à un minimum de 12 milliards 500 millions de gonocoques par centimètre cube.

Dans une deuxième note (1), les auteurs indiquent la technique de la vaccination à l'aide du lipo-vaccin. Les injections sont pratiquées dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région des flancs. On commence par la dose de 0 cc. 5. Si cette dose n'est pas suivie de réaction, on réinjecte deux ou trois jours après une dose de un centimètre cube. S'il y a une réaction (courbature, fièvre, insomnie), on attend que les symptômes aient totalement disparu, et 24 heures après, on répète la même quantité et ainsi de suite.

Il faut, au dire des auteurs, une légère réaction générale, pour obtenir de bons effets. La réaction locale est insignifiante.

(1) LE MOIGNIC, SÉZARY et DEMONCHY, *Société de Biologie*, 8 février 1919.

On peut injecter jusqu'à 2 centimètres cubes à la fois, ce qui fait 25 à 30 milliards de gonocoques. Il faut compter deux à trois injections par semaine. La dose totale de la cure correspond à une moyenne de 80 milliards de gonocoques répartis entre cinq injections.

Les auteurs ont obtenu de bons résultats dans les urétrites aiguës (sédation de la douleur, diminution de durée de l'écoulement, absence de passage à la chronicité), dans les urétrites chroniques et dans les complications de la blennorragie, en particulier dans les arthrites (1).

En somme, les avantages du lipo-vaccin antigonococcique sont les suivants :

a) Possibilité d'injecter d'emblée une grande quantité d'antigène ;

b) Absence d'accidents vaccinaux, mortels ou même graves ;

c) Assimilation lente, élimination lente, action thérapeutique plus longue, plus durable.

Les microbes en suspension dans l'huile n'y forment pas une émulsion homogène, mais s'y agglomèrent en grumeaux qui, après injection, doivent être dissociés par le processus phagocytaire, d'où ralentissement de l'absorption.

Mais le lipo-vaccin a des inconvénients, qui est celui de tous les milieux huileux (huile camphrée par exemple) : c'est la possibilité d'abcès qui sont dus à la présence des grumeaux dans la suspension. D'où la nécessité d'agiter énergiquement les ampoules avant l'emploi ; d'ailleurs, dans le but d'obtenir un mélange plus homogène, chaque ampoule contient quelques petites perles en verre, dont l'agitation

(1) Voir *Thèses* de TRONCY et de HADDAD.

facilite la suspension des microbes, mais complique la technique de fabrication.

A cause de la fréquence des abcès ou phlegmons consécutifs aux injections de ce vaccin, et malgré les bons résultats obtenus et signalés par des auteurs dignes de foi, l'on tend à abandonner actuellement les lipo-vaccins, tant antityphoïdiques que antigonococciques.

Le vaccin de Baril et Creuzé.

C'est un stock-vaccin polymicrobien qui a surtout été employé pour le traitement de l'urétrite.

Sa composition exacte est difficile à connaître. PIGNOL (1), l'oppose au vaccin atoxique de Nicolle et Blai-zot, qui aurait l'inconvénient de ne pas stimuler suffisamment la phagocytose.

« Le vaccin Creuzé est au contraire préparé de façon
« que les agents microbiens gardent leur toxicité et provo-
« quent une réaction générale au moins légère pour obtenir
« de bons effets thérapeutiques.

« Ce vaccin est polymicrobien, parce qu'il doit combattre
« les autres microbes de la fosse naviculaire qui deviennent
« virulents en même temps que le gonocoque et qui sont
« les agents de certaines complications, la cystite par
« exemple, où l'on trouve rarement le diplocoque de
« Neisser.

« On sait que l'efficacité de certains vaccins dans
« quelques cas d'urétrite aiguë blennorragique a été
« expliquée par la multiplication et la spécificité très dis-
« tincte des espèces microbiennes désignées sous le nom
« générique de gonocoques.

(1) PIGNOL, *Thèse*, Paris, 1918-1919.

« Le nouveau vaccin, pour obvier à ces désavantages,
« a été préparé en tenant compte de l'*antagonisme* de cer-
« tains microbes vis-à-vis des diverses variétés de gono-
« coques. En outre, on a ajouté :

« 1° Les espèces saprophytes aérobies et anaérobies qui
« constituent la flore normale génito-urinaire chez
« l'homme ;

« 2° Les microbes les plus fréquents des infections de
« l'appareil génito-urinaire : straphylocoques, streptoco-
« ques, colibacilles, *perfringens*. »

Les microbes sont tués par la chaleur (température limite mortelle pour chacun d'eux), l'émulsion se fait dans du sérum physiologique phéniqué ou crésolé.

On ne dépasse pas les doses de 700 millions par centimètre cube.

RENAUD-BADET (1) et HADDAD (2) considèrent le vaccin de Baril et Creuzé comme étant constitué par une très grande quantité de souches de gonocoques, et, en plus, les microbes associés des urétrites et les agents vulgaires du pus. La composition de ce vaccin fut ensuite modifiée : se basant sur certains faits de guérison ou d'atténuation de l'urétrite blennorragique au cours de la fièvre typhoïde, CREUZÉ introduisit dans son vaccin le bacille d'Eberth.

Enfin, MINET et DEBAINS s'expriment ainsi : « Il faut
« citer à part le vaccin de Baril et Creuzé dénommé
« Eucratol ». L'originalité de cette préparation est de ne
« pas renfermer de gonocoque et d'être composée d'une
« véritable « macédoine » d'espèces microbiennes plus

(1) RENAUD-BADET, *Revue de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1920.

(2) HADDAD, *Thèse*, Paris 1920-1921.

« ou moins bien définies. Sa composition est la suivante :

B. pyocyannique	=	2 milliards ;
Aérobies et anaérobies =		1 milliard 600 millions ;
Straphylocoques	=	170 millions ;
Streptocoques	=	170 millions ;
B. coli	=	60 millions.

« Le bacille pyocyannique est considéré par ces auteurs « comme antagoniste du gonocoque. »

Comme on le voit, il existe des divergences notables dans la composition de ce vaccin, selon les auteurs. Si l'on se reporte à l'article de BARIL et CREUZÉ (1), on constate que la composition exacte de leur vaccin n'est pas mentionnée. C'est « un vaccin polymicrobien contenant le maximum possible d'échantillons, avec associations microbiennes, aérobies et anaérobies ».

Il semble donc bien qu'il s'agisse d'un vaccin contenant plusieurs échantillons de gonocoques.

Sa composition fut d'ailleurs modifiée au cours de l'expérimentation des auteurs, et c'est sans doute ce qui explique les divergences sus-citées.

Quoi qu'il en soit, ce vaccin s'emploie en injections intra-fessières, tous les deux jours, à doses croissantes de 1/4 à un centimètre cube (8 injections sont suffisantes). Il a surtout été utilisé concomitamment avec les lavages à l'oxycyanure de mercure, pour le traitement de l'urétrite.

Les premières piqûres donnent une réaction générale assez marquée : fièvre, courbature, céphalée ; et une réaction focale (augmentation de l'écoulement).

(1) BARIL et CREUZÉ, *Paris Médical*, 1919.

Des spécialistes, tels que JANET, LECLERC-DANDOUY, AVERSENQ, disent avoir obtenu des résultats favorables avec cette préparation.

Le vaccin à l'alcool-éther de Maurice Nicolle.

Le procédé préconisé par M. NICOLLE est une méthode de « fixation », très différente de la technique à l'éther employée par VINCENT pour la préparation de son vaccin T. A. B.

Les gonocoques centrifugés sont soumis à l'action de l'alcool absolu et de l'éther anhydre ; le précipité obtenu est séché dans le vide et transformé en une poudre, rendue impalpable par le broyeur de Jouan, et conservée en flacons. Ses propriétés ne s'altèrent pas. Quand on veut l'employer, il suffit d'en peser une quantité déterminée, de l'émulsionner dans de l'eau physiologique et de la stériliser par la chaleur.

L'émulsion chauffée se conserve sans s'altérer pendant longtemps.

Le vaccin antigonococcique iodé de Ranque et Senez.

RANQUE et SENEZ préconisent l'iode comme agent de stérilisation des microbes ; leur procédé permet une longue conservation des vaccins.

Le vaccin antigonococcique iodé est une émulsion dans de l'eau physiologique de cultures de gonocoques sur gélose ascite âgées de 24 heures, émulsion qui est titrée, par comparaison avec un test, à 500 millions de microbes par centimètre cube, et additionnée de 2 pour 100 (soit VI

gouttes pour un tube de 15 centimètres cubes) d'une solution iodo-iodurée :

Iode	2 grammes
Iodure de potassium.....	4 grammes
Eau distillée	100 cc.

La solution iodo-iodurée est laissée en contact pendant 30 minutes avec l'émulsion. Pendant ce temps, on transvase aseptiquement, à l'aide d'une pipette à boule, cette émulsion iodée dans un autre tube, pour éviter une contamination pouvant être due à la présence de microbes vivants restés sur les parois du premier tube et n'ayant pas été atteints par l'iode.

Puis on ajoute deux à trois gouttes d'une solution aqueuse stérilisée d'hyposulfite de soude à 1/10^e pour éliminer l'iode libre (la teinte jaune disparaît alors immédiatement).

Il ne reste plus qu'à répartir le vaccin en ampoules scellées de 2 à 3 cc.

On injecte des doses progressivement croissantes de 250 à 1.000 millions.

Le vaccin antigonococcique iodé de RANQUE et SENEZ a été utilisé avec succès par A. BESSON dans les complications articulaires de la blennorragie.

Le test dont se servent les auteurs pour le titrage de leur vaccin est établi à l'aide de bacilles faciles à compter, tels les bacilles d'Eberth : il suffit de prélever une petite partie d'une émulsion en eau physiologique de bacilles typhiques et d'y ajouter une égale quantité de solution iodo-iodurée, et de faire la numération avec l'hématimètre de Thomas-Zeiss, en ayant soin d'attendre 30 minutes pour permettre la sédimentation des microbes.

Le Vaccin antigonococcique de Demonchy.

DEMONCHY préconise, pour le traitement de l'urétrite gonococcique aiguë, les vaccins gonococciques en eau physiologique, contenant des doses élevées de gonocoques, et particulièrement les auto-vaccins.

Avec des doses de 1 à 5 milligrammes (c'est-à-dire de 2 à 10 milliards), on observe, après la cinquième ou la sixième injection, une diminution notable de l'écoulement et quelques lavages suffisent pour obtenir la guérison.

Avec des doses plus élevées, de 0 gr. 04 à 0 gr. 10 (ce qui correspond à 80 à 200 milliards de gonocoques), l'écoulement purulent se transforme parfois en un suintement muqueux en même temps qu'il se produit de la phosphaturie.

Ainsi, dans certains cas, le vaccin semble avoir une action réellement spécifique, très nette si l'on expérimente avec de fortes doses.

« La guérison dépend donc moins du nombre des injections que de la quantité totale d'antigène introduite dans l'organisme, et elle ne se produit généralement qu'après avoir atteint ou dépassé 4 centigr. » (80 milliards, en moyenne 150 milliards).

Comme nous l'avons vu au chapitre premier, DEMONCHY a démontré que le vaccin agit par deux actions : l'une *spécifique*, permettant au malade d'élaborer une certaine quantité d'anticorps, l'autre *non spécifique*, agissant par un choc qui peut brusquer la guérison.

Pour préparer ses vaccins, DEMONCHY utilise un milieu de culture préparé avec une peptone riche en acides aminés, la *peptone aminée Macquaire*. On prépare une gélose avec

2 % de cette peptone et en ayant soin de ne pas alcaliniser trop fortement (indicateur: rouge de méthyle). Sur cette gélose, le gonocoque pousse rapidement et abondamment. On peut encore augmenter le rendement par l'addition de 1/3 de bouillon de foie de cheval et un tampon de phosphates, mais cela au détriment de la conservation, le milieu devenant plus rapidement acide. La conservation des souches se fait avec une gélose sérum (peptone Chapoteaut) ensemencée en culot.

La gélose aminée est répartie en tubes et en boîtes de Jouan et ensemencée au fil de platine où à la pipette.

Après un séjour de 24 heures à l'étuve, réglée à 35-36°, la récolte est en moyenne de 0,02 par tube de 15 cm. et de 0,45 par boîte.

Le vaccin le plus intéressant, d'après DEMONCHY, est le vaccin au *sulfate de magnésie*, préparé comme suit : On lave chaque boîte avec 30 cc. d'une solution de sulfate de magnésie à 10 pour 1000, on recueille l'émulsion dans un ballon et on la chauffe pendant une heure à 56°. On laisse déposer 24 heures, on décante, on centrifuge et on pèse le culot. Puis on émulsionne ce culot dans une solution de sulfate de magnésie à raison de 0,002, 0,01, 0,04 par centimètre cube. On répartit en ampoules et on sérilise à 100° pendant 10 minutes.

A côté de ce vaccin chauffé au sulfate de magnésie, DEMONCHY prépare des vaccins analogues au sulfate de soude, au phosphate de soude, chauffés de 56° à 100°, des vaccins iodés (procédé de Ranque et Senez légèrement modifié : après traitement par l'iode, les microbes sont mis en suspension dans la solution de sulfate de magnésie), des auto-vaccins en eau physiologique, non chauffés, mais sté-

rilisés par un séjour de 24 heures à la glacière, enfin, outre ces vaccins aqueux, qui diffèrent par leur toxicité plus ou moins grande et leur absorption plus ou moins rapide, nous avons vu que DEMONCHY préparait aussi des vaccins huileux sur lesquels nous ne reviendrons pas.

Les injections se font dans le tissu cellulaire sous-cutané, à 5 centimètres au-dessus et en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure, ou dans la fosse iliaque un peu au-dessous de la crête. Il faut éviter d'injecter dans le derme et pour diminuer la réaction locale, il est préférable de changer d'aiguille après avoir aspiré le vaccin dans l'ampoule et de laisser une bulle d'air dans la seringue pour chasser la dernière goutte de vaccin.

La dose de vaccin doit être élevée : avec les auto-vaccins non chauffés, DEMONCHY injecte en général 150 milliards de gonocoques, dose nécessaire pour transformer en 48 heures le pus urétral en sécrétion muqueuse. On peut injecter d'emblée cette dose, et même parfois jusqu'à 200 milliards, sans aucun inconvénient.

Le traitement de l'urétrite blennorragique aiguë, par la méthode des auto-vaccins contenant de hautes doses (100 à 200 milliards) associée aux grands lavages, se réduit à une durée d'une semaine.

Comme on le voit, DEMONCHY injecte des doses considérables, 1000 fois supérieures à celles indiquées par WRIGHT et ses partisans, et, malgré la grande quantité de corps microbiens introduits d'un seul coup dans l'organisme, il n'observe pas de réactions vaccinales plus considérables qu'avec les autres vaccins (1).

(1) C'est une preuve que les toxines gonococciques ne sont pas bien redoutables. Nous nous expliquerons d'ailleurs ultérieurement sur ce point.

Cependant, plus récemment (1), DEMONCHY recommande d'injecter une dose d'autant plus faible que les phénomènes congestifs sont plus marqués, par exemple : 1 à 2 milligr. dans l'urétrite aiguë récente, 1 à 2 centigr. dans l'urétrite subaiguë. Et comme contrôle pour les doses à réinjecter, il conseille de compter chaque jour le nombre des phagocytes et le nombre des gonocoques par rapport à 100 leucocytes. Les deux courbes que l'on obtient en faisant ces numérations doivent être parallèles et descendre après chaque injection.

Le Vaccin antigonococcique formolé de Costa.

COSTA préconise les vaccins bactériens formolés, qui auraient comme avantages de ne pas altérer les corps microbiens et de se conserver indéfiniment.

Le formol, en outre, atténue ou détruit les toxines bactériennes, et il n'altère nullement le pouvoir antigène des cultures : le sérum d'un lapin vacciné au moyen de cultures tuées par le formol possède des propriétés agglutinantes et un pouvoir bactériolytique marqués. Les animaux vaccinés résistent à des doses plusieurs fois mortelles de cultures vivantes, ce qui démontre le pouvoir vaccinant préventif de ce vaccin.

La technique de préparation est simple : la culture est émulsionnée dans l'eau physiologique ; on ajoute à l'émulsion ainsi obtenue une solution de formol à 1/200^e ou à 1/300^e.

La stérilisation de l'émulsion se fait très rapidement.

Après addition de la solution de formol, les émulsions sont placées à la glacière. On se débarrasse ensuite du for-

(1) DEMONCHY, *Presse Médicale*, septembre 1921.

mol libre et des toxines solubles par centrifugation, ou par décantation à la pipette du liquide surnageant après sédimentation des corps bactériens.

Le liquide enlevé est remplacé par de l'eau physiologique. La numération et la dilution sont faites comme pour les autres vaccins.

Il n'y a d'ailleurs aucun inconvénient à laisser un peu de formol libre dans l'émulsion : l'injection n'est pas douloureuse et la conservation est plus parfaite.

La conservation d'un tel vaccin serait indéfinie : les phénomènes de lyse, qui se produisent rapidement avec les autres vaccins et qui expliquent que l'on ne voit plus trace de gonocoques dans les vaccins au bout de quelque temps (?) n'ont pas lieu avec le vaccin formolé et, même après un an, le gonocoque y conserve sa forme et sa colorabilité.

Les résultats thérapeutiques sont encourageants et ont été rapportés à diverses sociétés et dans la thèse de GUY (1) en ce qui concerne les arthrites blennorragiques.

(1) GUY, *Thèse*, Paris 1922.

CHAPITRE III

Isolement du gonocoque

Ayant passé en revue les principaux vaccins antigonococciques, nous nous proposons maintenant d'étudier les vaccins qui nous paraissent réunir les meilleures qualités, tant au point de vue de leur composition que de leur action thérapeutique.

La préparation de ces vaccins exige une connaissance bactériologique toute spéciale du gonocoque ; nous étudierons particulièrement les conditions et les milieux de culture de ce microbe, et nous aurons en vue dans ce chapitre son *isolement*.

§ I. — CONDITIONS NÉCESSAIRES.

L'isolement du gonocoque est délicat : il faut une longue pratique et beaucoup de patience pour arriver à cultiver ce microbe à l'état pur.

Les exigences biologiques du gonocoque sont telles qu'il est nécessaire de prendre un certain nombre de *précautions* indispensables pour réussir à le cultiver aisément.

1° **Choix du produit gonococcique ensemencé.**

Il faut s'adresser, pour l'ensemencement, à un *produit riche en gonocoques*, et ne renfermant, autant que possible, pas d'autres microbes.

a) Cette condition est réalisée au maximum par le pus de l'urétrite gonococcique aiguë de l'homme à la période du début.

Chez la femme, en raison de la disposition des voies génito-urinaires, l'isolement est beaucoup plus difficile.

On s'adressera donc à un homme présentant une blennorragie, dans les premiers jours de l'écoulement de préférence, car à ce moment le gonocoque est habituellement le seul hôte du canal urinaire, et il existe en grande abondance à l'intérieur des polynucléaires.

b) Nous avons cependant pu isoler des gonocoques provenant d'urétrites chroniques, mais en général ce germe est dans cette affection associé à d'autres microbes : staphylocoques, bacilles pseudo-diphtériques, etc... qui prennent souvent la prédominance sur lui et rendent l'isolement difficile.

Ces microbes associés se rencontrent également dans le pus des urétrites aiguës, mais moins fréquemment et en nombre restreint.

Chez la femme, il est habituel de rencontrer cette flore associée au gonocoque.

c) On peut encore isoler le gonocoque en partant de

sécrétions autres que l'exsudat urétral, par exemple en ensemençant le liquide articulaire recueilli par ponction des hydarthroses ou des pyarthroses gonococciques. Dans ce liquide, le gonocoque se trouve le plus souvent à l'état pur et l'isolement est assez facile.

d) Enfin il est une méthode plus récente, et qui forcément doit être employée quand il n'existe aucun exsudat urétral, méthode qui constitue la base du diagnostic de guérison de la blennorrhagie et qui permet de dépister les gonococcies latentes, c'est la **culture du sperme**.

Conçue par GUÉPIN, dès 1907, elle fut expérimentée par BARBELLION, LEBRETON, ROUCAYROL et RENAUD-BADET, LAVENANT et AUREILLE, MAILLE et surtout par GISCARD (1) qui préconisa une technique très supérieure à toutes les précédentes et qui nous a donné de bons résultats en ce qui concerne la préparation des auto-vaccins.

La *technique de Giscard* est la suivante : faire absorber, la veille de l'examen, de l'alcool, de la bière et des mets épicés. *Le prélèvement est fait au laboratoire même*, le malade n'ayant pas uriné depuis 5 ou 6 heures. Le malade procède à une toilette minutieuse à l'eau bouillie et au savon, des mains, de la verge, du prépuce et des bourses. Le bactériologiste nettoie ensuite, à l'aide d'une compresse de gaze stérile imbibée d'alcool, le sillon balano-préputial, le gland, le méat et verse un peu d'alcool sur les mains du malade.

Une boîte de Pétri stérile, préalablement chauffée à l'étuve à 37°, est posée par l'intermédiaire d'un isolant (papier filtre qui sert à envelopper la boîte pour la stérilisation par exemple) sur une table. Le malade est prié de recueillir le

(1) GISCARD, *Thèse*, Toulouse 1923.

sperme dans cette boîte qu'il n'ouvrira qu'au moment de l'éjaculation.

Après la récolte du sperme, la boîte de Pétri est immédiatement placée à l'étuve pendant 10 à 12 minutes. Le sperme, cailleboté au moment de l'émission, devient alors fluide et homogène.

L'ensemencement est alors pratiqué sur milieux solides (gélose sanglante, gélose vitaminée, etc.), 3 ou 4 gouttes de sperme suffisant à l'ensemencement d'un tube ; le reste du sperme, c'est-à-dire la plus grande quantité, est semencé dans un tube de bouillon vitaminé (voir plus loin).

On ne gardera dans la boîte de Pétri qu'un peu de sperme qui servira à des examens directs (cytologique et bactériologique). L'examen bactériologique sera fait par le *procédé de Julien* qui a l'avantage d'éviter le décollement de la préparation au moment de la coloration et de constituer une sorte d'homogénéisation : on additionne le sperme restant de quelques centimètres cubes d'eau physiologique, on mélange avec une pipette, on centrifuge et on examine le culot de centrifugation. Les tubes solides ensemencés sont examinés après 24 heures d'étuve et s'il existe des colonies de gonocoques, il ne reste plus qu'à isoler le microbe et à l'identifier.

Mais si les tubes de milieux solides ne renferment pas de colonies de gonocoques, on repique de nouveaux tubes à l'aide de la spermo-culture liquide en bouillon vitaminé, devenue trouble après séjour de 24 heures à l'étuve.

C'est ce *passage préalable du sperme sur milieu liquide* qui fait l'originalité de la méthode de Giscard et qui rend sa technique très supérieure à celles employées avant lui,

car si le gonocoque ne pousse pas sur les premiers milieux solides ensemencés, on peut souvent le déceler dans le bouillon vitaminé, qui constitue un excellent milieu de culture pour le gonocoque, d'autant meilleur qu'on y ajoute une assez grande quantité de sperme, et l'on obtient souvent des cultures positives par le repiquage de la culture en bouillon sur de nouveaux milieux solides.

Les techniques employées avant Giscard ne comportaient qu'un seul ensemencement sur des milieux solides. D'autre part, le sperme était recueilli par le malade en dehors du laboratoire, dans un vase à large goulot, sans précautions d'asepsie, et le transport du flacon au laboratoire soumettait le gonocoque à l'action défavorable du froid.

Avec sa nouvelle technique, GISCARD a pu déceler quatre fois le gonocoque sur huit blennorragiens latents.

Nous avons personnellement expérimenté la technique de GISCARD (en remplaçant le milieu Pfeiffer-Giscard par notre milieu gélose-foie-sang) et nous avons pu, sur 20 sujets, anciens blennorragiens ne présentant aucun exsudat urétral, donc cliniquement guéris, déceler 8 fois le gonocoque par spermo-culture, soit dans 40 pour 100 des cas.

Cette méthode présente un grand intérêt pour la préparation des auto-vaccins chez les blennorragiens latents. Si l'on veut, au contraire, préparer un stock-vaccin, il vaut mieux se placer dans les meilleures conditions possibles pour obtenir des cultures pures de gonocoques, et nous répétons qu'il faut s'adresser de préférence à l'ensemencement *du pus d'une blennorragie aiguë de l'homme à la phase de début*, chez un sujet n'ayant subi aucun traitement local de préférence.

2° Nécessité de faire l'ensemencement au laboratoire.

Le sujet sur lequel on fait le prélèvement doit être convoqué au laboratoire même où l'on fait l'ensemencement, car le gonocoque est un microbe très sensible au froid (il ne pousse pas au-dessous de 20°), et si l'on attendait pour mettre les tubes à l'étuve, le microbe serait mort à la suite du transport. C'est ainsi que, au début de nos essais de cultures de gonocoques, il nous est arrivé maintes fois d'ensemencer du pus gonococcique dans les services hospitaliers où nous étions interne, et de placer les tubes dans du coton pour les transporter aussitôt après à l'Institut Bactériologique. Nous n'avons jamais pu, dans ces conditions, réussir une culture. Nous avons cependant pu cultiver avec succès un gonocoque provenant d'une arthrite suppurée du genou chez un homme ayant eu une septicémie à gonocoques et ponctionné à l'Hôtel-Dieu : le pus recueilli dans un tube stérile a été transporté de l'hôpital au laboratoire, immédiatement après l'intervention, et le tube ayant été placé dans un flacon contenant de l'eau à 37°. De cette façon le gonocoque a été soustrait à l'action du froid et a poussé facilement.

On pourrait se servir, pour le transport de tels produits gonococciques en vue de la culture, de bouteilles « Thermos » contenant de l'eau à la température de 35°-36° et dans lesquelles on placerait les tubes renfermant le produit à ensementer.

En aucun cas il ne faudra se servir de pipettes ou de tubes pour recueillir le pus à envoyer au laboratoire.

Il faut donc ou bien avoir une étuve dans le service

hospitalier où l'on fait l'ensemencement, ou, mieux, pratiquer ce dernier au laboratoire même.

Les milieux de culture qui serviront à l'ensemencement seront préalablement chauffés à la température de l'étuve et ne seront sortis de l'étuve qu'au moment du prélèvement. Ils seront, aussitôt après l'ensemencement, replacés à l'étuve.

Comme on le voit, les milieux de culture employés ne doivent rester à la température du laboratoire que pendant un temps assez court : quelques minutes, en général, suffisent pour ensemer plusieurs tubes.

L'idéal, évidemment, serait de pratiquer toutes ces manœuvres dans une *chambre-étuve*, où l'on ne s'exposerait pas à des changements de température nuisibles à la vitalité du gonocoque.

3° Employer des milieux de culture en tubes inclinés ; rejeter les boîtes de Pétri.

Les boîtes de Pétri, recommandées par beaucoup d'auteurs pour l'isolement des microbes et en particulier du gonocoque, nous ont paru très inférieures aux tubes pour isoler le gonocoque, car leur surface trop large se contamine très facilement au cours des repiquages ; en second lieu, ces boîtes se dessèchent très rapidement à l'étuve et il faut, pour la culture du gonocoque, un certain degré d'humidité.

SALIMBENI, GISCARD, qui ont beaucoup étudié la culture du gonocoque, rejettent complètement les boîtes de Pétri et n'emploient que des milieux en tubes.

4° **Capuchonner les tubes.**

Les tubes, une fois ensemencés et bouchés au coton, seront légèrement chauffés à leur partie supérieure et capuchonnés à l'aide de capuchons de caoutchouc. Ces capuchons ont pour but, non seulement de préserver des contaminations extérieures le bouchon d'ouate et les bords de l'orifice du tube, mais encore de maintenir à l'intérieur du tube un certain degré d'humidité, en empêchant le milieu de se dessécher, et une certaine raréfaction de l'oxygène, un vide relatif à l'intérieur du tube, facilement appréciable par la dépression du capuchon au niveau de l'orifice du tube après refroidissement de ce dernier.

5° **Employer des milieux spéciaux.**

Le gonocoque, en effet, ne pousse pas sur les milieux ordinaires (gélose ordinaire, bouillon ordinaire, gélose T, etc.) (1).

Il faut donc employer des milieux spéciaux (voir plus loin). Le mieux est d'employer un grand nombre de tubes avec des milieux différents.

6° **Pratiquer le prélèvement et l'ensemencement correctement.**

Le pus blennorrhagique sera prélevé à l'aide d'une öse de platine portée au rouge et refroidie dans un tube contenant de l'eau physiologique stérile.

(1) Nous avons cependant pu faire pousser un gonocoque en bouillon ordinaire, en ensemençant dans un seul tube plusieurs centimètres cubes de pus provenant d'une arthrite du genou ; l'addition d'une telle quantité de liquide albumineux modifie considérablement la composition du milieu. Cet essai a été fait à titre de simple expérience, et pratiquement on doit toujours ensemençer les produits pathologiques sur des milieux spéciaux.

Il est inutile, ou même nuisible, de nettoyer le méat urinaire avec un antiseptique ; on pourra au besoin faire un nettoyage du gland et des abords du méat à l'eau physiologique ou à l'alcool, mais il vaut mieux s'abstenir de cette manœuvre.

Contrairement à ce que disent la plupart des auteurs, **il faut prélever**, d'abord et surtout, **la première goutte de pus urétral**, car c'est elle qui contient le plus de gonocoques (ce qui est facile à contrôler par les examens directs), et les risques de contamination sont minimes. Donc, on prendra la première goutte en portant le fil de platine entre les lèvres du méat préalablement écartées, sans exercer de pression sur l'urètre et onensemencera les différents milieux sortis à cet instant seulement de l'étuve.

Quel **mode d'ensemencement** devra-t-on choisir ?

Doit-on ensemençer largement toute la surface d'un tube comme le recommande DUJOL ? ou bien, doit-on se contenter de déposer en un point seulement de la surface, faisant ainsi un ensemencement massif, le pus récolté avec l'öse de platine ?

Le bactériologiste doit être guidé par le désir d'obtenir des colonies pures ou isolées de gonocoques.

En ensemençant de nombreux tubes, il aura des chances d'avoir sur certains des colonies pures, mais quel procédé doit-il employer pour obtenir des colonies isolées ?

Un tel résultat, d'ailleurs, n'est pas toujours possible et souvent l'on obtient des colonies mixtes de gonocoques et d'autres microbes.

Nous indiquerons les deux procédés que l'on peut utiliser :

a) *Procédé habituel : ensemencement en strie.*

Quand le pus est abondant (blennorrhagie aiguë au début), on prélève, pour chaque tube, une seule et copieuse charge de l'öse (première goutte d'abord) que l'on répartit suivant une longue strie à la surface de chaque milieu, de telle sorte qu'on fait d'abord un ensemencement massif, puis un ensemencement de moins en moins abondant le long de la strie, qui permettra l'obtention de colonies isolées.

Si la suppuration est peu abondante (blennorrhagie subaiguë, blennorrhagie aiguë à la période de déclin, blennorrhagie chronique), on prélèvera pour chaque tube 2 ou 3 gouttes de pus qui seront étagées, sans étalement, l'une au-dessus de l'autre. En partant de la dernière goutte déposée, et sans recharger l'öse, on décrira une strie au niveau de la partie supérieure non ensemencée du milieu de culture.

Cet ensemencement *en plage* des gouttes constitue une inoculation massivé et permet de réussir la culture même avec un produit pauvre en gonocoques. Au contraire, l'ensemencement *en strie* donne naissance à des colonies isolées, qui pourront permettre des repiquages purs du gonocoque.

b) *Procédé de Morax : ensemencement par points séparés.*

L'ensemencement se fait suivant une strie rectiligne, mais le pusensemencé est déposé par contacts successifs, en perdant le contact du milieu de temps en temps, comme si l'on voulait décrire une ligne pointillée.

Ce mode d'ensemencement est à recommander tout particulièrement, et depuis que nous l'employons, nous obtenons facilement des colonies séparées.

7° Température de l'étuve.

On doit placer les tubes dans une étuve dont la température est constante et bien réglée aux environs de 35°-36°. MORAX a montré que la température la plus favorable au développement du gonocoque était comprise entre 34° et 37°.

La plupart des étuves employées en bactériologie étant réglées à 37° conviendront pour la culture du gonocoque, à condition, bien entendu, que cette température ne monte pas au-dessus de 39°, et c'est malheureusement ce qui se produit dans certaines étuves possédant de mauvais régulateurs ou présentant une température plus élevée au niveau de certains points (partie inférieure dans les étuves à gaz). Il faut se souvenir que le gonocoque ne résiste pas à 40°.

Le mieux est donc d'avoir une étuve réglée à 35°-36°.

§ II. — MILIEUX DE CULTURE EMPLOYÉS POUR L'ISOLEMENT DU GONOCOQUE

Parmi les nombreux milieux proposés pour l'isolement du gonocoque, les meilleurs sont certainement les milieux au sang. Nous les étudierons d'abord.

Milieux au sang.

1° Sang gélosé de Bezançon et Griffon.

Le plus employé est le milieu préconisé par BEZANÇON et GRIFFON, en 1899, sous le nom de *sang gélosé*, pour la culture du bacille de Koch. Ces auteurs en ont donné le mode de préparation :

« Dans des tubes contenant de la gélose, fondue dans une certaine quantité de bouillon et maintenue liquide au bain-marie, on reçoit aseptiquement le sang au sortir de l'artère de l'animal; on fait le mélange, en évitant de secouer le tube; on le pose sur un plan incliné : en se refroidissant, la masse de gélose emprisonne le sang dont on l'a additionnée. On a ainsi un terrain de culture où, grâce au substratum de gélose qu'on lui a fourni, le sang constitue, sans être modifié, un milieu solide utilisable. Pour que le milieu ait plus de consistance, la gélose est ajoutée au bouillon dans la proportion de 2 %. Le sang que nous avons utilisé provenait soit de la carotide du lapin, soit de la fémorale du chien; le mélange était fait dans la proportion d'une partie de sang pour trois parties du milieu à base de gélose. »

En 1900, BEZANÇON et GRIFFON ont proposé ce milieu comme milieu de choix pour le diagnostic et la conservation du gonocoque.

« Ensemencés largement avec du pus blennorrhagique et mis à l'étuve à 37°, les tubes de sang gélosé présentent dès les premières vingt-quatre heures une abondante culture constituée par des colonies plates, arrondies, humides, brillantes, transparentes, de dimensions variables suivant le nombre des colonies développées: si celles-ci sont peu nombreuses, chacune d'elles occupe une étendue relativement grande; confluentes, elles constituent une trainée visqueuse, à bords découpés, polycycliques; très nombreuses, elles ont des dimensions tellement réduites qu'elles peuvent rappeler l'aspect de très grosses colonies de pneumocoques. Pendant deux à trois jours, si les colonies sont rares, elles continuent à grandir par la périphérie, tout en restant plates.

« Le milieu de culture, d'un rouge vermeil avant l'ensemencement, prend à l'étuve une coloration chocolat; sur ce fond foncé, les colonies offrent une teinte légèrement blanchâtre ou blanc brunâtre. Lorsqu'on les prélève avec un fil de platine, on reconnaît qu'elles présentent la viscosité spéciale à toute colonie de gonocoque. Au microscope, le gonocoque est en diplocoques

« bien réguliers (comme mode d'arrangement et comme dimensions) le premier jour de la culture, avec des faces opposées rigoureusement planes. Un tube qui a séjourné trois à quatre jours à l'étuve offre des colonies un peu plus développées et surtout des gonocoques déformés, arrondis, de dimensions variées, à petits grains alternant avec des grains géants; et déjà l'on constate des cadavres de gonocoques qui ne prennent plus la matière colorante.

« La *longévité* du gonocoque sur le sang gélosé est considérable. Dans un même tube, maintenu encapuchonné à l'étuve à 37°, nous avons pu conserver vivant pendant au moins six mois un échantillon de gonocoque. Repiqué au bout de ce temps sur un nouveau tube de sang gélosé, le microbe y a poussé avec tous ses caractères habituels.

« Cette particularité, qui facilitera la conservation du gonocoque dans les laboratoires, n'est pas le seul avantage du sang gélosé; il faut considérer aussi la précocité d'apparition des colonies, qui nous a paru plus grande que sur les autres milieux, et surtout la netteté des caractères morphologiques du gonocoque développé. »

Nous avons employé très souvent avec succès le milieu de Bezançon et Griffon, mais, au lieu d'employer du sang de lapin, nous nous sommes servis de *sang humain*, et au lieu de mélanger le sang total frais à la gélose, nous avons, comme le recommandent la plupart des traités classiques de bactériologie, défibriné préalablement ce sang avant de l'incorporer à la gélose.

Nous préparons un milieu moins riche en sang que celui de Bezançon et Griffon, composé de : 60 cc. de gélose fondue à laquelle on ajoute 10 cc. de sang humain défibriné.

Le sang est prélevé chez l'homme par ponction veineuse au pli du coude, en prenant naturellement des précautions d'asepsie extrême (large couche de teinture d'iode — seringue montée avec son embout et son aiguille stérilisée à

l'autoclave) et recueilli dans un flacon également stérilisé, contenant des perles de verre. Après avoir flambé le bouchon de verre, on agite violemment le flacon pour défibrer le sang.

Ce sang peut être conservé plusieurs jours à la glacière, ou simplement dans un endroit frais.

Pour préparer le milieu, il suffit de faire fondre de la gélose ordinaire, préparée à l'avance, ou d'incorporer le sang au moment de la préparation de la gélose, avant que cette dernière ne se soit solidifiée par le refroidissement. Mais il est nécessaire que la gélose ne soit pas à une température trop élevée (ne pas dépasser 45° - 50°), car le sang serait cuit et le milieu, au lieu d'être rouge vif, serait de couleur chocolat.

Le milieu est réparti en tubes inclinés et *doit être utilisé de préférence peu de temps après sa préparation.*

Ainsi modifié, le sang gélosé de Bezançon et Griffon constitue un *excellent milieu d'isolement* pour le gonocoque, avec lequel les échecs sont exceptionnels ; mais il ne constitue pas un milieu de conservation, et, d'après notre expérience, le gonocoque ne survit pas plus de quelques jours sur un tel milieu.

Ce milieu est encore meilleur si l'on remplace la gélose ordinaire par de la gélose glycinée (BESSON), ou par de la gélose préparée avec une peptone aminée (GISCARD).

2° Gélose-foie au sang (milieu personnel).

Nous avons obtenu des colonies plus nombreuses et plus abondantes de gonocoques en modifiant quelque peu la gélose au sang de Bezançon et Griffon : au lieu d'employer

une gélose préparée avec du bouillon de viande ordinaire, on prépare une gélose au bouillon de foie de cheval (1), en un mot on substitue à la gélose ordinaire la *gélose-foie* et on y ajoute, pour 60 cc. de gélose-foie, 10 cc. de sang humain défibriné. Un tel milieu, que nous proposons d'appeler *gélose-foie-sang*, et que nous avons expérimenté en même temps que la gélose de Bezançon et Griffon, nous a donné des résultats excellents, les cultures ayant toujours été plus fortes sur notre milieu.

On sait que sur la *gélose-foie* le gonocoque pousse beaucoup plus abondamment que sur tous les autres milieux, mais cette *gélose-foie* ne convient pas du tout à l'isolement du gonocoque. Il faut y ajouter du sang, et nous verrons plus loin que ce sang, comme tous les liquides organiques qui servent à la préparation des milieux de culture pour le gonocoque, paraît agir à la façon d'une *vitamine* ou d'une *hormone de croissance*. Quant à l'action nutritive favorable de la *gélose au foie*, elle nous semble due à la présence d'*acides aminés libres* dans le foie utilisé.

3° *Gélose sanglante de Pfeiffer.*

On étale à la surface de la gélose ordinaire coulée en tubes quelques gouttes de sang humain pur et frais.

Nous n'avons pas expérimenté ce milieu qui paraît avoir une valeur médiocre, d'après BEZANÇON, DUJOL, NAKAO ABE.

4° *Gélose sanglante de Pfeiffer modifiée par Giscard.*

GISCARD considère comme un milieu supérieur à tous les autres la *gélose sanglante de Pfeiffer* préparée comme suit :

(1) Voir sa formule au chapitre V.

au lieu d'utiliser du sang total et frais qui se coagule à la surface de la gélose, il recommande d'employer le sang humain défibriné (que l'on peut conserver à la glacière ou à la température ordinaire). Pour l'utiliser, après agitation du flacon qui le renferme, on aspire le sang défibriné dans une pipette à boule stérile et on le répartit dans des tubes de gélose ordinaire inclinée, à raison de cinq à huit gouttes par tube. A la fin de l'opération, on imprime au tube les mouvements nécessaires pour bien imprégner toute la surface de la gélose, on laisse le tube incliné quelques minutes, puis on le relève verticalement, sans s'inquiéter de la descente au fond du tube du sang défibriné qui se mélange à l'eau de condensation.

Au moment de l'emploi, on a soin de recommencer, par des mouvements du tube, l'étalement du sang défibriné à la surface de la gélose; puis on relève le tube, on l'ensemence et on le porte à l'étuve où il sera laissé dans la position verticale.

Il reste toujours à la surface de la gélose une quantité de sang suffisante pour que le gonocoque puisse pousser abondamment.

« Pour si faible que soit la quantité de sang restée adhérente à la surface de la gélose, elle est très suffisante, le sang paraissant agir dans ce milieu en tant qu'hormone de croissance, plutôt qu'en apportant des matériaux nutritifs, soin qui est ici laissé à la gélose-bouillon peptoné. » (GISCARD).

Ce milieu, ainsi préparé, peut être conservé pendant longtemps sans perdre de sa valeur.

La gélose au sang de Pfeiffer-Giscard est un très bon

milieu d'isolement. MINET et DEBAINS (1), recommandent ce milieu, à côté de la gélose de Bezançon et Griffon et de la gélose de Demonchy aux peptones aminées.

Nous avons personnellement expérimenté le milieu de Pfeiffer-Giscard et nous en avons obtenu d'excellents résultats, mais nous préférons la gélose-foie-sang qui nous a toujours donné, avec desensemencements identiques, des colonies plus abondantes et plus nombreuses de gonocoques, et nous ne classons l'excellent milieu de Pfeiffer-Giscard qu'après la gélose au sang de Bezançon et Griffon. Ce n'est pas l'avis de Giscard qui considère son milieu comme très supérieur à celui de Bezançon et Griffon. Par contre, SALIMBENI et DEMONCHY donnent la préférence à la gélose au sang de Bezançon et Griffon.

Enfin il est un petit reproche qu'on peut adresser au milieu de Giscard, c'est qu'il est moins pratique que les milieux au sang incorporé : le sang défibriné ne recouvre pas toujours toute la surface de la gélose, il coule parfois sur le verre, ou bien si les tubes ne sont pas employés dans les jours qui ont suivi la préparation de ce milieu, et s'il y a peu d'eau de condensation, la quantité de sang tombée au fond du tube se dessèche et au moment de l'emploi il est impossible de recouvrir la surface inclinée.

Quoi qu'il en soit de ce léger inconvénient, nos essais, assez nombreux pour avoir une certaine valeur, nous ont fait adopter la classification suivante :

Milieu le plus fidèle et qui donne les colonies les plus abondantes : gélose-foie-sang.

En second lieu, vient le sang gélosé de Bezançon et

(1) MINET et DEBAINS, Rapport au XXIII^e Congrès d'Urologie, octobre 1923.

Griffon, et en troisième lieu seulement la gélose de Pfeiffer-Giscard.

5° Gélose aux extraits globulaires de Legroux.

C'est encore un milieu au sang, mais un peu plus complexe que les précédents.

Les extraits globulaires, préparés par LEGROUX et AGULHON pour la culture du bacille de Pfeiffer, ne sont autre chose que du sang défibriné étendu de 4 volumes d'eau physiologique, chauffé 15 minutes au bain-marie à 80°, en agitant fréquemment, filtré sur papier ou centrifugé. Si l'on n'a pas opéré aseptiquement, on filtre à la bougie Chamberland F. On obtient une solution aqueuse, légèrement colorée en brun et un peu opalescente, très riche en vitamines (1).

La gélose aux extraits globulaires, appelée encore *gélose vitaminée*, se prépare de deux façons :

a) Soit en incorporant à la gélose, préalablement fondue, autant de gouttes d'extraits globulaires qu'il y a de centimètres cubes de gélose dans le tube; b) soit (technique de Giscard) en répandant à la surface de la gélose cinq à sept gouttes d'extraits globulaires par tube.

On peut également employer, comme milieu d'isolement, le *bouillon vitaminé*, préparé en ajoutant à du bouillon ordinaire une goutte d'extraits globulaires par centimètre cube de bouillon. Pour augmenter l'abondance de la culture, il y a intérêt à ajouter, ainsi que l'indique Giscard, quatre gouttes de sang humain défibriné pour 8 cc. de bouillon.

C'est ce bouillon vitaminé qui est employé pour la sper-

(1) Ces extraits globulaires sont vendus tout préparés, en ampoules stériles de 10 cc., par le laboratoire Labpasteur, 35, rue Dutot, à Paris.

mo-culture dans la technique de Giscard indiquée plus haut.

Nous avons personnellement essayé, à plusieurs reprises, ces milieux vitaminés. Ils nous ont donné des résultats inférieurs à ceux obtenus avec les milieux précédents, de sorte que, dans notre esprit, la gélose vitaminée se classe après les trois milieux précédents.

Nous citerons, pour être complet, les autres milieux à base de sang proposés pour la culture du gonocoque.

6° Milieu de Jenkins.

C'est une gélose à laquelle on ajoute 0,5 pour 100 de sang citraté. Ce sang citraté peut se conserver pendant plusieurs semaines à la température du laboratoire et remplacer avantageusement le sang frais. Le chauffage du sang à 55° pendant 24 heures ne détériore nullement ses propriétés nutritives. L'addition de la peptone n'est pas nécessaire, mais il faut alors ajouter au moins 1 pour cent de sang citraté. Plus la gélose est sèche, plus il faut ajouter de sang.

7° Milieu de Weissenbach.

C'est encore un milieu à base de sang total citraté, mais laqué par l'éther.

8° Milieu de Ferrari.

Ce milieu est basé sur l'hypothèse suivante : il y a dans les milieux de culture humains des substances immunisantes s'opposant au développement du gonocoque ; il faut donc les désensibiliser par une quantité convenable de colonies de gonocoques.

Le mode opératoire, décrit par FERRARI (1) est le suivant :

(1) LEBRETON, note au Congrès d'Urologie de 1920.

« On met en contact à 37°, pendant 24 heures, des échantillons
« de sang humain défibriné, fraîchement recueilli, avec des
« doses croissantes d'émulsion dans l'eau physiologique de colo-
« nies de gonocoques vivaces obtenues sur la gélose ascite (3 à
« 12 millions de germes par centimètre cube de sang). On laque
« ensuite le sang avec de l'eau stérile, et on passe à la bougie ;
« le filtrat est ramené au volume du sang primitif par évaporation
« dans le vide à la température ordinaire. Les échantillons obtenus
« sont alors éprouvés au point de vue stérilité sur gélose
« aqueuse inclinée, puis ensemencés sur ce milieu à l'aide du
« produit pathologique contenant le gonocoque. »

Cette courte note est peu explicite, et GISCARD a décrit tout au long, dans sa thèse, le mode de préparation du milieu de Ferrari, après renseignements demandés à l'auteur lui-même.

Utilisé par LEBRETON, BÖCKEL et BILGER, GISCARD, ce milieu est « critiquable quant à son principe, la préparation en est si aléatoire que l'auteur lui-même n'est jamais sûr de le réussir » (MINET et DEBAINS).

9° Milieu de Ruediger.

Bouillon (de veau) neutre, gélosé, peptoné et salé, contenant 10 % de *sang humain chauffé à 56° pendant une demi-heure* (milieu anaérobie).

10° Milieu de Cook et Stafford.

C'est une gélose au *testicule* contenant 10 % de *sang coagulé ou cuit* (« Chocolate blood testicular agar ») et contenant du violet de gentiane (1/500.000) ou une autre substance microbicide.

11° Milieu de Erickson et Albert.

Gélose au *testicule de taureau* contenant 0,5-2,5 % de sang humain.

12° Milieu au plasma humain de Thomson.

Milieu renfermant 1 centimètre cube de plasma humain pour 4 de gélose.

13° Gélose tryptique au sang de Cole.

A de la gélose tryptique (bouillon trypsinisé suivant la méthode de Douglas) ajouter 5 % de sang de bœuf défibriné.

14° Milieu de Cole et Lloyd : agar à l'extrait de sang tryptaminé.

A 1 volume de *stock-bouillon*, de Cole et Onslow (vendu dans le commerce sous le nom de « tryptamine ») ajouter 2 volumes d'eau froide et rendre le mélange nettement acide au tournesol par addition prudente d'HCl fort. Ajouter 2 % d'agar.

A chaque fraction de 500 cc. du liquide à la température de 65° à 70°, ajouter 50 cc. de sang de mouton défibriné et un blanc d'œuf bien battu. Le mélange est versé dans des vases d'Erlenmeyer et chauffé au bain-marie de 45 à 60 minutes. Ne pas chauffer un volume supérieur à un litre. La masse du caillot peut être rapidement broyée par passage à travers un tamis métallique et compression au moyen d'une plaque de verre ou d'un verre de montre.

Clarifier par passage à travers un tampon de laine de verre supporté par un disque perforé placé dans un entonnoir ordinaire, le tout étant maintenu chaud au moyen d'un entonnoir à eau chaude. En aucun cas n'employer le papier filtre ou le coton ordinaire.

Ce milieu, dont la préparation est compliquée, a été utilisé par BÆCKEL et BILGER pour la préparation de leurs auto-vaccins, à l'Institut Bactériologique de Strasbourg.

COLE et LLOYD recommandent d'autres milieux analogues :

Bouillon à l'extrait de sang tryptaminé ;

Bouillon à la bile tryptaminée ;

Gélose à la bile sanglante tryptaminée.

15° Milieu de Carpano, au sérum hémoglobique de cheval.

Agar peptoné, plus 2/10 de sang défibriné de cheval, tenu trois jours à l'étuve, puis hémoglobiné à la glacière par hémolyse spontanée lui donnant une belle couleur rubis.

16° Milieu de Porcelli.

R. PORCELLI utilise un milieu de culture semblable à celui de BORDET et GENGOU pour le bacille de la coqueluche, ou ce milieu un peu modifié : 200 grammes de pommes de terre sont cuites dans un litre d'*aqua fontis* à 115°, pendant 15 minutes ; le filtrat est recueilli sur toile, additionné de 1 % de glycérine et de levure de bière granulée, de 0,5 % de Na Cl et Na²H PO⁴, et 2 % d'agar. La réaction est entre 7,2 et 7,8. On y ajoute 10 à 20 % de sang humain laqué.

Tels sont les différents milieux au sang qui peuvent servir à l'isolement du gonocoque. Nous retiendrons surtout la **gélose-foie-sang**, le **sang gélosé de Bezançon et Griffon** et la **gélose sanglante de Pfeiffer-Giscard**, qui sont les plus simples et qui nous ont donné d'excellents résultats.

Milieux au sérum sanguin.

Un des plus anciennement connus est la *gélose de Wertheim*, dont la formule originale de l'auteur a été quelque peu modifiée par FINGER, GHON et SCHLAGENHAUFER : à des tubes contenant 2 parties de gélose ordinaire à 2 pour cent, préalablement fondue et refroidie à 45°, on ajoute une partie de *sérum* humain stérile. On mélange le contenu de chaque tube, on incline et on laisse refroidir.

Au lieu de sérum humain, on peut employer le *sérum de diffé-*

rents animaux, c'est ainsi qu'on a proposé différents milieux :

Gélose de Kral au sérum de veau ;

Gélose de Wassermann au sérum de porc ;

Gélose au sérum de bœuf, de chien, de lapin ou de cobaye, de Wertheim et de Finger, Ghon et Schlagenhauser ;

Gélose au sérum de cheval de Dujol.

D'autres milieux au sérum un peu plus complexes ont été proposés ; nous ne pouvons donner leur composition et nous renvoyons pour cela le lecteur aux publications des auteurs, nous bornant à signaler ces milieux :

Milieu de Clark, qui consiste à ajouter du sérum humain frais au milieu de Thalmann ;

Milieu de Carpano, au sérum de cheval ;

Milieu de W. Blair, M. Martin, au sérum humain inactivé par la chaleur ;

Milieu de A. Buschke et Langer (destiné à la culture du gonocoque en anaérobie), sérum humain inactivé recouvert de paraffine liquide stérilisée ;

Sérum coagulé :

1. Milieu de Bumm (sérum humain coagulé par la chaleur) ;

2. Milieu de de Christmas (sérum de lapin coagulé) ;

3. Milieu de Thalmann (sérum de porc coagulé) ;

Enfin, récemment (janvier 1923), KINSELLA, BROUN et GARCIA ont proposé pour l'isolement du gonocoque, un milieu se composant de gélose au bouillon à 1,6% dont la concentration en ions d'hydrogène est égale à pH 7,6, et à laquelle on ajoute 30 % de sérum de bœuf pendant que le milieu est encore chaud (90 à 100° C), milieu ne devant être ni trop humide ni trop sec.

Milieux à base de sérosités organiques.

Tous les liquides organiques albumineux ont été employés pour la préparation de milieux de culture pour le gonocoque.

Un des plus employés est le liquide d'*ascite*, sous forme de *bouillon ascite* ou de *gélose ascite* (voir milieux de conservation).

On utilise également le *liquide de kyste de l'ovaire* (bouillon-kyste et gélose-kyste ou *Kystagar de Menge*). Le Kystagar a donné de bons résultats à Dujol. Nous l'avons également expérimenté comme milieu d'isolement avec d'excellents résultats.

Le *liquide pleural*, le *liquide d'hydrocèle*, donnent quelquefois de bons milieux d'isolement.

Ces liquides organiques sont habituellement incorporés à de la gélose ordinaire dans la proportion de une partie de sérosité pour deux ou trois parties de gélose (au $1/3$ ou au $1/4$), ou bien, comme le recommande Giscard, on peut simplement étaler à la surface de la gélose quelques gouttes de sérosité, par exemple remplacer dans la gélose Pfeiffer-Giscard le sang défibriné par un nombre égal de gouttes de liquide d'hydrocèle (enlever préalablement toute l'eau de condensation), les liquides en question agissant, non pas en tant que liquides albumineux, mais à la façon de *substances activantes* ou d'*hormones de croissance*. Dans ces conditions, les sérosités employées ne devront jamais être chauffées, car les substances activantes disparaissent par la chaleur.

Autres milieux d'isolement.

Les uns sont des **milieux à base d'organes** ;

Gélose au testicule de taureau frais (de Giscard) : Hacher 250 grammes de testicule de taureau. Mettre le hachis à macérer dans 500 cc. d'eau, pendant 24 heures. Filtrer sur papier et sur bougie : mélanger une partie du filtrat à trois parties de gélose.

Milieu au cerveau de Petterson : Macération de cerveau de fœtus broyé dans du liquide d'ascite et incorporé à de la gélose ordinaire ou glucosée.

Les autres sont des **milieux vitaminés** ; nous en avons déjà

parlé. Signalons en outre la *gélose-vitamines de microbes* (Giscard) qui s'obtient en cultivant un microbe associé habituellement au gonocoque, tel qu'un pseudo-diptérique, en émulsionnant cette culture dans de l'eau physiologique et en la laissant 24 heures à l'étuve. Puis on centrifuge et on filtre sur bougie.

Une partie du filtrat est incorporée à trois parties de gélose.

§ III. — LES PROCÉDÉS D'ISOLEMENT.

Les milieux d'isolement du gonocoque nous étant connus, nous supposons que sur un de ces milieux le gonocoque ait poussé.

Plusieurs hypothèses sont alors à envisager :

1° Ou bien, sur un certain nombre de tubes, sur un seul, il n'existe que des colonies de gonocoques, sans autres microbes. Dans ce cas, l'isolement proprement dit est fait, il ne reste plus, pour identifier ce microbe qu'on suppose être un gonocoque, qu'à le repiquer sur d'autres milieux pour l'avoir en plus grande abondance et de procéder aux épreuves d'identification que nous décrirons plus loin.

2° Ou bien le gonocoque a poussé, mais, à côté de ses colonies, il existe des colonies d'autres microbes, et il faut « isoler » le gonocoque de ces microbes étrangers. Dans cette culture polymicrobienne, obtenue en partant d'un exsudat urétral, les colonies des divers microbes pourront être séparées les unes des autres, ou très rapprochées, ou bien complètement mélangées, et nous verrons qu'il existe souvent des *colonies mixtes*, rendant l'isolement, sinon impossible, du moins extrêmement difficile.

a) Prenons le cas le plus simple de colonies séparées existant à la surface d'un même tube : (ce qui est la règle avec le procédé d'ensemencement de Morax) par exemple

on rencontre fréquemment l'association gonocoque-staphylocoque, ou gonocoque-bacille pseudo-diphthérique. Souvent d'ailleurs les colonies étrangères sont plus abondantes que les colonies de gonocoques.

Mais il suffit qu'il existe en un point une colonie de gonocoques pour pouvoir isoler ce germe au moyen de *repiquages*. Ces repiquages seront toujours faits sur les mêmes milieux de culture que ceux sur lesquels le gonocoque est prélevé ; en changeant de milieu, on s'exposerait à un échec. Si donc, nous prélevons une colonie de gonocoques sur un tube de gélose-foie-sang, nous emploierons pour le repiquage des tubes de gélose-foie-sang, et nous aurons soin de placer préalablement ces tubes à l'étuve, d'où nous ne les sortirons qu'au moment du repiquage.

La colonie à repiquer sera prélevée avec un instrument tel qu'on ne s'expose pas à toucher les colonies étrangères : une öse de platine très fine, légèrement aplatie à son extrémité, ou la pointe scellée d'une pipette de Roux, pourront être utilisées selon les cas. Il faudra une certaine habileté pour ne prélever que la colonie visée. Il ne faudra donc pas promener l'öse de platine tout autour de la colonie à prélever, mais, aller droit sur elle, et dès qu'elle sera atteinte, (ce qui n'est pas toujours facile, car les colonies de gonocoques sont visqueuses et adhérentes, difficiles à détacher), retirer le fil de platine avec les mêmes précautions.

La colonie prélevée sera immédiatement portée à la surface d'un tube vierge, et ne sera étalée que s'il s'agit d'une colonie abondante. Si, au contraire, on a affaire à une colonie minuscule, il faudra simplement l'ensemencer en totalité sur une plage extrêmement restreinte, sans quoi on s'exposerait à un échec dans le résultat du repiquage.

Il faut faire une inoculation massive pour avoir des chances d'un repiquage positif, et jamais l'on ne devra ensemençer en strie la colonie de gonocoques prélevée sur le premier tube.

En présence d'une seule colonie minuscule, nous recommandons d'employer pour le repiquage le **procédé de Salimbeni**, qui donne d'excellents résultats : la colonie, prélevée avec les précautions que nous avons indiquées, est portée *en totalité* et *sur place* au point de contact de l'öse de platine, sur une zone ne dépassant pas 1 ou 2 millimètres de diamètre. On ne fait pas d'étalement, ni de strie.

D'autres tubes sont ensemençés de la même façon s'il existe d'autres colonies séparées. Mais on n'ensemence qu'un seul tube avec la charge de l'öse, et on n'ensemence la surface du milieu incliné qu'en un point.

Après 24 ou 48 heures d'étuve, le gonocoque aura généralement poussé sur une plage très restreinte, et, si les colonies apparaissent pures à l'examen macroscopique, on étalera très légèrement, à l'aide de l'öse, la petite plage ayant poussé, de façon à étendre faiblement sa surface, puis on replacera le tube à l'étuve.

Le lendemain et les jours suivants, on agrandira progressivement, sur le même tube, par de nouveaux étalements circulaires, la culture de la veille qui aura gagné un peu en surface, de telle sorte qu'au bout de quelques jours, et en procédant à des étalements d'autant plus étendus que la culture deviendra plus abondante, on aura une culture recouvrant presque toute la surface du milieu. A ce moment, de nouveaux repiquages seront extrêmement aisés et l'on pourra essayer d'acclimater le gonocoque sur un autre milieu, tel que la gélose ascite, en ayant soin, bien entendu,

de faire en même temps quelques repiquages sur le milieu d'où l'on est parti, de façon à être sûr d'avoir, quoi qu'il arrive, des repiquages positifs.

Cette méthode de l'étalement progressif d'une colonie sur le même tube rend de réels services.

Si, après le premier repiquage, on obtenait à côté de colonies pures, d'autres colonies étrangères, on procéderait à un nouveau prélèvement d'une colonie pure sur un nouveau tube, et cela jusqu'à ce qu'il ne pousse plus que du gonocoque à l'état pur.

b) Mais il est des cas fréquents où le gonocoque se trouve associé à un autre microbe, et où les colonies sont pour ainsi dire mixtes.

Il est à remarquer d'ailleurs que le gonocoque pousse plus abondamment au contact de microbes étrangers, que lorsqu'il est seul. Cette notion, niée par DUJOL (1), pour qui le développement des autres microbes pyogènes entrave celui du gonocoque, les autres germes, beaucoup plus vivaces que lui, étouffant sa croissance, est soutenue par GISCARD, qui montre que les microbes d'infection secondaire, très vivaces, loin de nuire au développement du gonocoque, l'aident au contraire à pousser, comme s'il s'agissait d'une véritable symbiose.

Nous sommes tout à fait de l'avis de GISCARD et nous avons souvent remarqué l'abondance du gonocoque au milieu de colonies d'autres microbes cependant beaucoup plus résistants que lui. Il existe donc, pour employer une expression qui nous semble préférable à celle de symbiose, un véritable « **satellitisme** » qui permet au gonocoque de

(1) DUJOL, *Thèse*, Lyon 1912-13.

se développer au contact d'autres microbes mieux qu'il ne le ferait à l'état isolé.

Cependant, après avoir fait de nombreuses recherches ayant trait à ce satellitisme, nous avons remarqué que, lorsque le gonocoque existe en culture mélangé à d'autres microbes, plusieurs cas peuvent se produire, si on laisse les tubes de culture abandonnés à eux-mêmes, à l'étuve, pendant quelques jours :

1° Tantôt les deux microbes en présence (gonocoque et staphylocoque, gonocoque et pseudo-diptérique), continuent à pousser à côté l'un de l'autre, sans que l'un ne prenne la prédominance sur l'autre ;

2° Tantôt, au contraire, l'un d'eux devient prédominant, et le plus souvent c'est le gonocoque qui disparaît petit à petit, le microbe étranger se développant aux dépens de lui ;

3° Tantôt, enfin, le gonocoque arrive à prendre la prédominance, et devient de plus en plus abondant, mais il n'arrive qu'exceptionnellement à détruire son microbe satellite.

Sur des tubes de gélose-foie-sang où le gonocoque était mélangé au staphylocoque, nous avons pu constater, 24 heures après l'ensemencement, un nombre de gonocoques très réduit par rapport à celui des staphylocoques. Le même tube examiné 2 jours, 3 jours, 8 jours après, nous a montré un nombre de gonocoques très supérieur à celui des staphylocoques, si bien que ces derniers apparaissaient clairsemés au milieu des gonocoques devenus très nombreux.

Pourquoi observe-t-on ces variations dans le développement de l'un ou de l'autre de ces microbes ? Nous ne saurions répondre à cette question d'une façon précise ; toutefois il nous a semblé que certaines races de gonocoques, les gonocoques résistants, comme nous les étudierons plus

loin, en étudiant les caractères morphologiques de ces derniers, semblaient pouvoir se développer aux dépens des microbes étrangers, tandis que d'autres gonocoques se laissaient peu à peu submerger par les microbes associés. Sans doute aussi les microbes d'association sont plus ou moins résistants, certains staphylocoques à gros éléments aplatis, poussant en culture blanche, nous ont paru ne pas entraver le développement du gonocoque, alors que d'autres variétés, staphylocoques à petits éléments arrondis, poussant en culture dorée, nous ont paru prendre le pas plus facilement sur le gonocoque.

Nous avons fait la même remarque en étudiant l'association gonocoque-bacille pseudo-diphtérique.

Quoi qu'il en soit de la réalité de notre hypothèse, il faut retenir que le gonocoque peut pousser, et souvent plus abondamment que lorsqu'il est seul, en compagnie d'autres microbes, et qu'il ne faut pas se hâter pour affirmer qu'il n'existe pas de gonocoques dans une culture obtenue avec un ensemencement d'exsudat urétral ou de sperme. Comme le dit à juste titre GISCARD, il faut conserver les tubes de culture pendant plusieurs jours et les examiner quotidiennement pour savoir exactement ce qui se passe dans de telles cultures.

Ajoutons que l'on peut souvent, après quelques jours, voir apparaître des gonocoques dans un tube où les examens des premiers jours n'en avaient point montré. On peut même voir à l'œil nu apparaître les colonies de gonocoques en bordure de celles des microbes ayant poussé les premiers : on voit alors les colonies primitives, opaques et saillantes, s'entourer progressivement d'une bordure *en halo*, plate et transparente, et un prélèvement fait au niveau

de cette bordure la montre constituée presque exclusivement de gonocoques. Nous conseillons donc de faire les prélèvements de préférence à la lisière des colonies, ou bien dans les parties plates et translucides. Souvent aussi, on verra l'aspect « *en damier* », signalé par Giscard, au niveau des colonies mixtes : les colonies opaques de staphylocoques alternant avec les colonies transparentes de gonocoques, à la façon des pavés d'une mosaïque.

Ces phénomènes qui se passent dans les cultures nous permettent de comprendre qu'un phénomène analogue est susceptible de se passer dans l'organisme, le gonocoque se développant d'autant mieux dans certains cas qu'il existe d'autres microbes associés ; c'est sans doute la raison de la très longue durée de certaines urétrites où la flore associée est abondante, et c'est pourquoi de nombreux cliniciens préfèrent, pour le traitement de ces infections, les auto-vaccins polymicrobiens aux vaccins purement gonococciques.

Revenons maintenant à l'isolement du gonocoque dans de telles colonies mixtes. Est-il possible de séparer ce microbe des microbes voisins ?

Disons tout de suite que l'isolement dans ce cas est extrêmement difficile, mais on peut parfois le réussir, surtout s'il s'agit d'un gonocoque résistant.

On procède alors de la façon suivante : sur un milieu solide incliné et réparti dans un tube de grandes dimensions pour avoir une large surface d'ensemencement, on étale à la partie inférieure du tube, sur une plage assez large, une des colonies mixtes les plus riches en gonocoques. 24 heures après, on peut voir apparaître, au niveau de la plage ense-

mencée, des colonies moins mélangées ; on pratique un nouvel ensemencement en choisissant avec l'öse de platine le point qui, macroscopiquement, présente le plus l'aspect d'une colonie de gonocoques, et on ensemence sur le même tube, suivant une deuxième plage, un peu au-dessus de la première ; 24 heures après, au niveau de cette deuxième plage, plus riche que la première en gonocoques, on fait un troisième prélèvement et un troisième ensemencement sur le même tube, et ainsi de suite, si bien que, par ces cultures étagées, on arrive à avoir une plage renfermant surtout des gonocoques et un nombre minime de microbes associés.

C'est cette dernière plage qui sera prélevée et ensemencée sur un autre tube suivant la méthode classique ou la méthode de Morax, et alors on obtiendra cette fois des colonies isolées de gonocoques qui pourront être repiquées sur de nouveaux tubes suivant la technique de Salimbeni.

Cette méthode est longue et donne lieu à des échecs assez fréquents. L'idéal serait de trouver un milieu de culture électif pour le gonocoque, un milieu sur lequel les staphylocoques ou les bacilles diphtéroïdes ne pourraient pas pousser ; de nombreux expérimentateurs ont cherché à réaliser un tel milieu : l'addition de substances microbicides, proposée par COOK et STAFFORD, ERICKSON et ALBERT, HUNTOON (violet de gentiane, méthyl violet, vert brillant, vert malachite, pyranine, fuchsine, vert iodé, etc.), ou de sérums agglutinant les microbes associés tels que le staphylocoque (SALIMBENI, BECK et CORTON, GISCARD) ne permet nullement la sélection des gonocoques, et, à l'heure actuelle, on peut dire qu'il n'existe pas de milieu de culture sur lequel le gonocoque puisse être isolé à l'exclusion des autres microbes saprophytes.

CHAPITRE IV

Identification du gonocoque

Le microbe que l'on suppose être un gonocoque étant isolé, c'est-à-dire obtenu en culture pure et abondante, quelles seront les épreuves auxquelles on devra procéder pour être sûr de son identité ?

Il est évident que le fait de constater un diplocoque accouplé agramien *provenant d'un exsudat urétral* sera un premier argument faisant fortement présager qu'il s'agit d'un gonocoque authentique ; mais, ce microbe devant servir à la préparation de vaccins, il faut être certain que c'est bien un gonocoque, et comme il existe, à côté de ce microbe, des pseudo-gonocoques, qui s'en rapprochent par leur origine et leur aspect morphologique, il y a lieu de recourir à d'autres moyens de contrôle, qui seront encore plus nécessaires lorsque le germe proviendra d'une autre source que les voies génito-urinaires (sang, liquide articulaire, etc...)

Les épreuves que l'on emploie habituellement et que nous passerons en revue successivement sont :

1° L'examen macroscopique de la culture ;

2° L'examen microscopique de la culture ;

3° L'absence de développement sur les milieux ordinaires.

Nous laissons de côté l'étude des fermentations sucrées qui a cependant fait l'objet de nombreux travaux, tant en France qu'à l'étranger (COLE et LLOYD, TULLOCH, etc.). Qu'il nous suffise de dire qu'ensemencé sur les trois milieux sucrés les plus utilisés (glucose, maltose, lévulose), le gonocoque ne fait fermenter que le glucose, ces milieux étant surtout employés pour la différenciation du gonocoque et du méningocoque ; donc, en général, le fait d'avoir isolé un microbe provenant des voies uro-génitales nous autorise à éliminer d'emblée le méningocoque, sans que nous jugions utile de procéder à l'étude des fermentations sucrées. D'ailleurs la différenciation du méningocoque et du gonocoque est facile, le premier poussant aisément sur la gélose T, le second ne poussant pas. D'autre part, certaines races de gonocoques n'ont aucune action fermentative sur le glucose (GHON, LEHMANN et NEUMANN, PARAF) ; il ne faut donc pas attacher trop d'importance à cette étude.

Si l'on veut procéder à cette épreuve, on se servira de milieux sucrés tournesolés, sur lesquels le gonocoque puisse se développer (gélose ascite, gélose peptone 5 C aux extraits globulaires, par exemple).

Nous éliminons également d'autres méthodes biologiques plus compliquées, telles que l'**agglutination**, la **précipitation**, la **fixation du complément**, méthodes dont la technique est difficile et les résultats inconstants. Nous en parlerons d'ailleurs quand nous étudierons les races de gonocoques.

L'inoculation aux animaux nous paraît également inutile, car il s'agit d'une épreuve négative dont l'étude nous exposerait à des discussions sortant du cadre de ce travail.

I. — Examen macroscopique de la culture

Nous avons suffisamment décrit l'aspect des colonies de gonocoques pour ne pas y revenir longuement ici.

Rappelons que leur principal caractère est d'être *plates* et *transparentes*, mais cet aspect, qui est celui des colonies de gonocoques isolés fraîchement sur gélose sang, varie considérablement avec différents facteurs : âge des cultures, confluence des colonies (quand les colonies sont repiquées en une large strie, on a l'apparence d'un ruban à bords festonnés), milieux de culture (sur gélose ascite, les colonies sont petites et plus blanches ; sur gélose-foie, les colonies sont saillantes et opaques).

Rappelons que lorsqu'on veut prélever les colonies de gonocoques avec l'extrémité de l'öse de platine, elles adhèrent à la surface du milieu, d'où on les détache difficilement : *cette viscosité est un bon caractère de présomption.*

II. — Examen microscopique de la culture

Quoi qu'il en soit des caractères macroscopiques, on se trompe quelquefois et croyant avoir affaire à un gonocoque, on se rend compte par l'examen microscopique qu'il s'agit d'un autre germe (colonies récentes de pseudo-diphthériques ou de staphylocoques).

C'est donc surtout par l'examen microscopique de la culture qu'on procèdera à une première identification.

Pour faire cet examen, on délayera une parcelle de culture dans une petite goutte d'eau distillée, déposée préalablement sur une lame bien propre, on étalera avec l'öse, on sèchera, on fixera à la chaleur et on colorera par la *méthode de Gram-Roux*, c'est-à-dire par une double coloration (méthode de Gram et recoloration par le Ziehl dilué au cinquième). Nous ne décrirons pas cette méthode qui est classique, nous dirons simplement qu'il est préférable pour la décoloration d'employer l'alcool absolu, de préférence à l'alcool-acétone (dont l'action décolorante est trop brutale).

Lorsqu'il est difficile d'apprécier si le microbe examiné prend ou ne prend pas le Gram, on fera, sur la même lame, en un autre point, ou sur une autre lame, une coloration de contrôle, identique à la première, mais sans recoloration au Ziehl. S'il s'agit d'un microbe Gram positif, il apparaîtra coloré en violet noir ; si, au contraire, on a affaire à un microbe Gram négatif, il sera invisible ou à peine visible.

Ainsi coloré, le gonocoque provenant d'une culture se présente très différent de celui que l'on rencontre dans les produits pathologiques.

Rappelons les caractères classiques du gonocoque de Neisser, examiné dans les pus d'une blennorrhagie aiguë, par exemple : c'est un *diplocoque accouplé*, dont chaque élément a la forme d'un grain de café, d'un rein, d'un haricot. Les deux éléments du couple sont accolés ; leurs faces concaves dirigées l'une contre l'autre apparaissent presque en contact, bien que JANET ait dit qu'il existait entre les deux grains un écartement égal à la demi-hauteur des grains. Vu à un fort grossissement, chaque élément

présente au niveau de sa face concave (le hile du rein), une dépression assez accentuée, l'*encoche d'Eschbaum*.

Cette description nous permet d'éliminer tous les diplocoques lancéolés.

Un des caractères les plus importants est que *ce diplocoque ne prend pas le Gram*, par conséquent il apparaît coloré en rose par la méthode de Gram-Roux.

Enfin un autre caractère, sur lequel on insiste, à juste raison, est sa situation presque toujours intra-cellulaire, dans l'urétrite à sa phase de début (il se groupe en amas non serrés à l'intérieur des polynucléaires).

Le gonocoque ne présente pas de capsule, mais il est entouré d'une auréole claire traduisant l'existence d'une gangue muqueuse qui l'enveloppe.

Fait important à noter : le gonocoque des produits pathologiques est formé de deux grains ayant sensiblement la même taille (JANET), et colorés uniformément par le Ziehl dilué.

Tels sont les caractères schématiques du gonocoque issu de l'organisme ; nous les avons rappelés brièvement pour montrer le contraste qu'offre ce même microbe dans les cultures.

Dans les cultures, le gonocoque perd sa forme caractéristique :

1° Chaque élément n'a plus la forme d'un grain de café, mais celle d'une demi-lune : la face concave devient plane, l'encoche d'Eschbaum disparaît, de sorte que l'élément peut être comparé à la lettre D ; tantôt la face plane fait un angle aigu avec la face convexe, d'où la ressemblance avec un ovale, tantôt cet angle est obtus, d'où la ressemblance avec un cercle ou un cube aux angles arrondis ;

2° Les deux éléments d'un couple sont souvent de taille inégale, cette inégalité étant d'autant plus accusée que la culture est plus âgée, et plus marquée avec certaines races de gonocoques ;

3° Les deux éléments, les deux D, sont accolés par leur face plane, si bien que l'espace qui les sépare est réduit à une fente minime ou invisible ;

4° Il existe des groupements en *tétrades* ; ce ne sont pas de vraies tétrades comme celles du tétragène, mais des réunions de deux couples dans lesquelles chaque diplocoque peut s'individualiser ;

5° Il existe des éléments vraiment géants, aussi gros à eux seuls que la réunion de 2 à 6 gonocoques ordinaires ;

6° L'*affinité tinctoriale* des gonocoques provenant d'une culture est variable d'un élément à l'autre : il existe, à côté de gonocoques normalement colorés et dont l'ensemble constitue la plus grande partie de la préparation, des éléments beaucoup plus pâles et des éléments beaucoup plus colorés.

Comme on le voit, la morphologie du gonocoque provenant d'une culture se rapproche de celle du méningocoque en culture qui, lui aussi, présente la même forme en demi-lune, la même inégalité dans ses deux éléments, l'accolement des grains, des tétrades un peu plus nombreuses toutefois, et des différences dans l'intensité de la coloration des divers éléments, bien connues de tous les bactériologistes.

Pour le gonocoque, dont les cultures sont beaucoup plus difficiles, ces faits sont moins connus ; ils sont cependant très importants, comme nous avons pu nous en rendre

compte, et les nombreux examens de cultures que nous avons faits nous ont permis de confirmer pleinement les vues de SALIMBENI et de GISCARD sur ce sujet.

Si l'on s'en rapporte aux traités de bactériologie, on voit, mentionnées très rapidement, les différences de taille et de coloration dont nous avons parlé, mais, pour les classiques, ce sont les éléments géants qui seraient le moins colorés, et toutes les formes géantes, qu'elles soient plus ou moins colorées, représenteraient des formes d'involution, c'est-à-dire de dégénérescence, incapables de se reproduire.

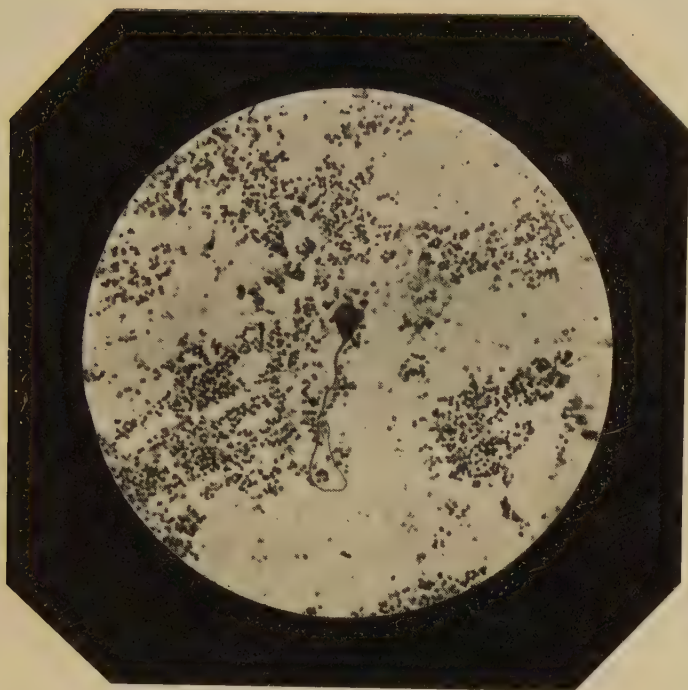
Ces notions classiques ne répondent pas à la réalité : tout d'abord les gonocoques géants sont habituellement plus colorés que les autres ; en second lieu, ces éléments géants ne sont pas des formes d'involution, mais au contraire des **formes de résistance**.

Si l'on examine une culture âgée de quelques jours, on observe, sur un fond faiblement coloré en rose et formé de gonocoques autolysés, quelques éléments, peu nombreux, se détachant nettement des autres par leur énorme taille et leur coloration très rouge, à tel point qu'on pourrait, dans certains cas, croire à des microbes de contamination semblant garder le Gram. Quelques-uns de ces éléments géants conservent une forme diplococcique nette, d'autres, au contraire, formés sans doute de deux gros éléments accolés, apparaissent sous forme d'une sphère plus ou moins régulière, d'une « boule » (GISCARD), enfin, entre les deux, existent tous les intermédiaires (voir la microphotographie II de la planche I).

A quoi correspondent ces gros éléments hypercolorés : diplocoques, boules, formes intermédiaires et tétrades ?

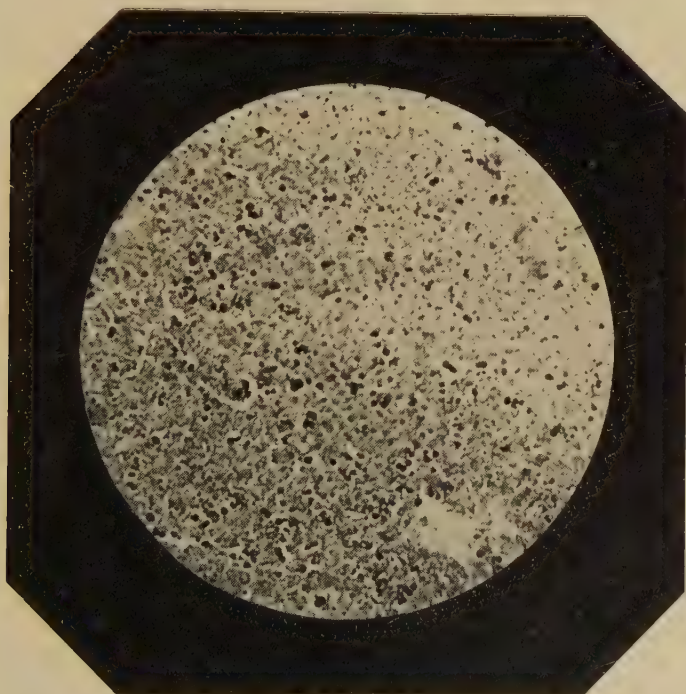
Ce sont des *formes de résistance*, ce sont les « survivants

PLANCHE I



MICROPHOTOGRAPHIE I

Gonocoque isolé par spermoculture (24 heures après l'ensemencement).



MICROPHOTOGRAPHIE II

Les formes de résistance du gonocoque (culture de 10 jours).

des vieilles cultures » (GISCARD), et nous admettons, avec cet auteur, que la puissante affinité tinctoriale de ces éléments traduit leur richesse ou chromatine, d'où leur plus grande résistance.

Au contraire, les éléments pâles et flous formant le fond de la préparation, les gros éléments peu colorés, aux contours peu nets, avec des vacuoles à leur intérieur, sont des gonocoques morts ou en voie de lyse.

Ces assertions ne sont pas de simples hypothèses, ce sont des faits qui peuvent être vérifiés par tous ceux qui cultivent le gonocoque : on ne trouve pas de formes hypercolorées dans les cultures mortes ; s'il existe des formes hypercolorées : diplocoques, tétrades ou boules, le repiquage d'une telle culture est constamment positif et donne naissance à des gonocoques typiques. Ce sont donc ces formes de résistance qui permettent la conservation de la culture.

Ce n'est pas tout : la présence de ces éléments, qui paraîtraient anormaux à un œil non averti, est un signe de présomption en faveur de la longue conservation de la culture. Et, comme SALIMBENI, nous pouvons, quand nous examinons une culture de gonocoques, en apprécier la vitalité : un gonocoque constitué par des éléments égaux, réguliers, uniformément colorés, est un gonocoque très peu résistant, qui pousse mal, peu abondamment, qu'il faut repiquer très souvent, ou qu'on laisse mourir si l'on ne s'en occupe pas constamment ; au contraire, un gonocoque formé d'éléments inégaux, renfermant beaucoup de formes hypercolorées, est un gonocoque résistant, qui pousse facilement et abondamment, qui se conserve longtemps, dont les repiquages peuvent être espacés.

Nous avons, dans notre collection de l'Institut Bactério-

logique, quatre échantillons de gonocoques qui peuvent se conserver sans repiquage pendant trois mois au moins ; l'examen de telles souches montre un nombre considérable de formes de résistance.

Comme on le voit, l'examen d'une culture peut donner des renseignements sur la vitalité du gonocoque, et nous supposons que ces formes de résistance correspondent cliniquement à des gonocoques plus tenaces que les autres, les quatre gonocoques dont nous parlons plus haut provenant d'individus atteints de blennorragies ayant duré plusieurs mois malgré un traitement bien conduit.

Il serait donc possible de faire le pronostic d'une infection gonococcique par le simple examen de la culture du gonocoque incriminé.

Ces différences morphologiques nous entraînent logiquement à admettre l'existence de plusieurs races de gonocoques (voir plus loin).

Mais, revenons à l'identification du gonocoque : nous connaissons maintenant l'aspect très particulier de ce microbe en culture, aspect qui nous servira à faire son diagnostic, car les microbes qui lui ressemblent, les pseudo-gonocoques, ne donnent jamais, même dans les cultures âgées, de telles variations morphologiques ni tinctoriales.

Tel est l'aspect microscopique du gonocoque en culture ; ajoutons que le groupement des divers éléments varie selon que la parcelle de culture prélevée est plus ou moins dissociée ; le plus souvent les éléments sont groupés en amas plus ou moins serrés, jamais les cocci ne se disposent en chaînettes.

III. — L'absence de développement sur les milieux ordinaires.

Le gonocoque, on le sait, ne pousse pas sur les milieux ordinaires (gélose ordinaire, bouillon ordinaire, gélose T, bouillon T, etc...), fait très important pour son identification.

En effet, les *pseudo-gonocoques* donnent un développement abondant sur gélose ordinaire.

Cette épreuve de contrôle est des plus faciles à exécuter.

CHAPITRE V

Conservation du gonocoque

Les milieux proposés pour la conservation du gonocoque sont extrêmement nombreux. Nous n'étudierons longuement et en premier lieu que ceux que nous avons expérimentés.

I. Gélose ascite.

MORAX a étudié tout spécialement les conditions de culture et de conservation du gonocoque.

Pour cet auteur, parmi les nombreux milieux de culture proposés, deux seuls sont capables de donner des récoltes abondantes : la gélose ascite et la gélose à l'œuf de Besredka et Jupille.

La gélose ascite inclinée ne convient pas pour la conservation du gonocoque. Il faut employer la gélose ascite *en culot* et ensemercer le milieu par piqure ; les tubes seront laissés à l'étuve entre 34° et 37°.

On voit alors la colonie de gonocoques s'étaler à la sur-

face du culot et en même temps on remarque que les couches les plus superficielles du milieu se troublent. La culture qui se développe le long de la strie d'ensemencement n'atteint pas, en profondeur, plus de 0 cm. 5 (le gonocoque est essentiellement aérobic).

MORAX n'a jamais pu obtenir de cultures purement anaérobies. Nous verrons plus loin que certains auteurs sont arrivés à faire pousser le gonocoque à l'abri de l'air.

D'après MORAX, les cultures sur gélose ascite en culot peuvent rester vivantes pendant plus d'un an, à condition que la température de l'étuve ne dépasse pas 39° ou ne descende pas au-dessous de 30°, à condition également que le tube soit capuchonné pour que le milieu ne se dessèche pas.

Il faut aussi une ascite riche en albumine qui donne une belle récolte de gonocoques.

Si une telle culture est abandonnée hors de l'étuve, elle meurt après quelques jours (3 à 9 jours) ; ce nombre de jours représente donc *la durée individuelle de la vie de la colonie*, c'est-à-dire la durée de la cellule microbienne, sans qu'il existe de reproduction de cette dernière.

Cette durée de vie individuelle est variable selon la *race* du gonocoque expérimenté ; pour un échantillon, elle sera de trois jours ; pour un autre, de cinq jours ; pour d'autres de neuf jours.

Cette propriété n'a rien d'éphémère et peut être mise en évidence pour le même gonocoque après plusieurs repiquages.

Elle n'est pas influencée par la température de la chambre où sont placées les cultures.

Donc il faut distinguer, avec MORAX, la *vitalité de l'élé-*

ment microbien, assez courte, de la *vitalité de la colonie*, qui peut être de plus d'un an avec certaines races de gonocoques, la vitalité des cultures placées à l'étuve étant due à la multiplication ralentie du gonocoque dans les couches superficielles du milieu de culture.

Pendant tout le temps que les tubes restent à l'étuve, les gonocoques continuent à pousser, de nouvelles cellules microbiennes continuent à se former, et c'est pour cette raison que des repiquages peuvent encore réussir en partant de cultures vieilles d'un an ou plus.

Nous avons pu vérifier à plusieurs reprises les résultats de l'expérience de MORAX, et nous avons pu conserver pendant plusieurs mois à l'étuve des cultures de gonocoques sur gélose ascite en culot.

C'est d'ailleurs de cette façon que la plupart des auteurs conservent le gonocoque.

Dans le service de SALIMBENI, à l'Institut Pasteur, les nombreuses souches de gonocoques qui servent à la préparation du vaccin sont conservées ainsi et repiquées tous les mois.

L'ascite provient des hôpitaux où elle a été recueillie avec des précautions extrêmes d'asepsie par paracentèse abdominale. Si l'asepsie n'a pu être parfaite pour la récolte du liquide ascitique, il ne faudra pas le chauffer (car on altère les vitamines), mais le stériliser par filtration à travers une bougie, par exemple, à l'aide de l'appareil de Jouan.

Certaines ascites donnent des milieux où le gonocoque pousse abondamment et se conserve pendant longtemps, d'autres au contraire sont moins favorables au développement de ce germe.

D'après DOPFER et SACQUÉPÉE, le meilleur liquide ascitique serait celui provenant des cirrhosés.

MORAX a remarqué que les colonies sont d'autant plus abondantes que le liquide est plus albumineux.

P. COURMONT distingue les diverses variétés d'ascite au point de vue nutritif en trois groupes :

a) Ascite de cirrhose, peu albumineuse et ne contenant pas de fibrine ;

b) Ascite inflammatoire de péritonite tuberculeuse, qui renferme beaucoup de fibrine qui forme un coagulum épais ;

c) Liquides ascitiques très albumineux, et peu fibrineux au contraire : telle l'ascite des gros foies tuberculeux.

Les deux dernières variétés, surtout la troisième, conviennent mieux, grâce à leur albumine, aux cultures du gonocoque.

Nous avons utilisé également des ascites néoplasiques, hémorragiques, très albumineuses, avec d'excellents résultats.

La quantité d'albumine peut être rapidement appréciée à l'aide d'un tube d'Esbach par exemple. Mais il nous a semblé que le facteur quantité d'albumine n'était pas le seul à envisager pour avoir des cultures faciles et abondantes, certaines ascites très albumineuses donnant des poussées très faibles ou nulles, d'autres peu albumineuses donnant inversement des colonies abondantes, et nous croyons qu'il faut considérer tous les liquides organiques, quels qu'ils soient, comme renfermant des « hormones de croissance », dont la présence est nécessaire pour assurer la vitalité des éléments microbiens.

La gélose ascite habituellement utilisée est préparée de la façon suivante :

Gélose	200 cc.
Ascite	50 cc.

c'est-à-dire au 1/4.

Elle est répartie en tubes inclinés, ou en culot dans de gros tubes de 30 ^m/_m de diamètre pour la conservation, ou coulée dans des boîtes de Roux pour la préparation du vaccin. Les tubes et boîtes sont éprouvés par un séjour à l'étuve d'au moins vingt-quatre heures et examinés avec soin au moment de l'emploi, les contaminations d'un tel milieu non stérilisable à l'autoclave étant fréquentes.

Il est encore un point sur lequel les auteurs n'ont pas attiré l'attention et qui nous a paru de la plus haute importance : c'est la date de fabrication du milieu : il faut, pour avoir des cultures faciles et abondantes, une gélose ascite *préparée depuis 10 ou 15 jours* ; donc les milieux fraîchement préparés ne conviennent qu'imparfaitement à la conservation du gonocoque.

Nous avons vu que pour l'isolement, au contraire, il fallait se servir d'une gélose sanglante fraîchement préparée.

En résumé, pour avoir un bon milieu de conservation du gonocoque, il faudra employer une ascite riche en hormones de croissance, et ensemer de gros tubes en culot, ceux-ci n'étant utilisés que 10 à 15 jours après leur préparation.

Enfin, certains auteurs attachent encore une certaine importance à la réaction des milieux de culture. D'après MEZINCESCU et HOLBAN, il vaut mieux employer une gélose ascite ayant une *réaction franchement acide*, la réaction optima correspondant à une acidité de + 1,5 à 2,0

n NaOH p. 100 (indicateur : phénol-phtaléine). Certaines races de gonocoques poussent mal au-dessous de + 1,0 n NaOH ou au-dessus de + 2,5.

Cette réaction acide du milieu de culture, mentionnée aussi par WARDEN, permettrait l'isolement plus facile du gonocoque, quand il est associé à d'autres microbes (comme dans l'urétrite chronique), mais serait surtout nécessaire pour la conservation des cultures : les cultures sur gélose ascite neutre périssant au bout de quelques semaines, celles sur gélose ascite acide vivant plus d'un an.

Ces cultures sur milieu acide conservant pendant très longtemps leur virulence seraient employées avec intérêt pour les recherches de vaccinothérapie et de sérothérapie.

Quoi qu'il en soit, nous avons toujours utilisé, pour notre part, des milieux rigoureusement neutres (au tournesol), avec d'excellents résultats.

La gélose ascite, préconisée pour la culture du gonocoque par de nombreux auteurs, MORAX, SALIMBENI, DEMONCHY, SCHULTZ, SCHÄFFER, GALLI-VALERIO, SCHOLTZ, VANNOD, DE CHRISTMAS, PINTO, MACÉ, DUJOL, tous les traités de bactériologie, n'a pas reçu un accueil bien enthousiaste de GISCARD qui n'a obtenu avec ce milieu que des résultats très inconstants.

Il faut, dit cet auteur, si l'on désire se servir de milieux à base d'ascite, en éprouver au préalable la valeur vis-à-vis d'un produit gonococcique patent, tel que le pus d'une blennorragie aiguë, et en présence d'un résultat nul, rejeter l'échantillon d'ascite.

Nous ne sommes pas du tout de l'avis de GISCARD, et nous considérons que la plupart des liquides d'ascite conviennent à la culture du gonocoque, mais nous insistons

sur ce fait que la **gélose ascite est un milieu d'isolement très infidèle**, et, par suite, il ne faut pas l'expérimenter avec le pus d'une urétrite, car on aura les mêmes échecs que GISCARD. Par contre, pour les repiquages et en particulier pour les premiers repiquages, ceux que l'on fait lorsqu'on prélève le gonocoque isolé sur un tube de milieu au sang, ce sera un excellent milieu, permettant presque toujours la réussite des cultures.

Enfin, pour la conservation des gonocoques, des auteurs autorisés tels que MORAX et SALIMBENI, qui utilise ce milieu depuis des années avec un succès constant pour le repiquage de ses collections du service des vaccins de l'Institut Pasteur, sont d'accord avec nous pour en faire un milieu dans lequel on peut avoir la plus grande confiance.

II. — **Gélose au foie.**

L. MARTIN(1) a proposé, pour la culture du bacille typhique, l'emploi d'un *bouillon* « *panse-foie* », que lui-même et ses élèves employaient depuis longtemps déjà.

Sa préparation est assez analogue à celle du bouillon de viande ou bouillon Martin; on mélange :

Estomac de porc haché.....	200 gr.
Foie de bœuf ou de porc haché....	200 gr.
HCl pur du commerce.....	20 cc.
Eau	2 litres

et on laisse les substances en présence pendant douze à vingt-quatre heures à 50° dans une marmite en terre. Après vingt-quatre heures, le liquide est porté à l'ébullition, puis refroidi, et, après un repos de vingt-quatre heures au moins, on le décante à l'aide d'un siphon. Le liquide décanté est neutralisé par addition de

(1) L. MARTIN, *Société de Biologie*, 15 mai 1915.

soude (l'alcalinisation se fait à 70°), autoclavé à 120° pendant quinze minutes, filtré et mis en flacons.

Un tel milieu, employé tout d'abord avec de bons résultats pour les hémocultures de bacilles T. A. B., fut ensuite employé par LEGROUX pour le *mélitensis*, par L. MARTIN pour les anaérobies, par DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et LECLERCQ pour le *tétragène*.

En 1918, BRONFENBRENNER et SCHLESINGER ont proposé pour la culture du méningocoque la préparation suivante :

Infusion à parties égales de foie, passée à travers une étamine et portée à l'ébullition; filtration sur toile et stérilisation. Ajouter aseptiquement à cette infusion son volume d'une solution de gélose à 3 %, additionnée de 2 % de peptone et de 1 % de Na Cl et stérilisée.

Sur ce milieu transparent et donnant beaucoup d'eau de condensation, le méningocoque se développe très rapidement.

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE utilise couramment, pour la culture du méningocoque, une *gélose au foie de cheval* préparée de la façon suivante :

Foie de cheval haché.....	1 kg.
Eau	1.000 gr.

Laisser en contact pendant quelques heures ; faire bouillir à petit feu en ajoutant de l'eau. Décanter, puis mélanger le litre d'infusion de foie à un litre de panse :

Panse de porc hachée.....	300 gr.
HCl ordinaire	10 cc.
Eau	1.000 cc.

On met le tout dans un vase en verre à 50° pendant douze heures. Filtrer, chauffer à 80° pour détruire la pepsine.

Ajouter à ces deux litres 40 gr. de gélose. Neutraliser et stériliser.

Le milieu que nous avons employé, et dont le mode de préparation est décrit dans la thèse de GISCARD, est le suivant :

Foie de cheval, coupé en morceaux...	500 gr.
Eau	1.000

Bouillir à petit feu dans une marmite fermée pendant deux heures. Filtrer sur papier Chardin. Ramener au volume primitif. Y ajouter 20 gr. de peptone Chapoteaut par litre. Neutraliser. Ajouter 20 gr. d'agar par litre.

On peut encore ajouter : amidon ou fécule 1 %. Répartir sans filtrer en tubes et en boîtes. Stériliser une demi-heure à l'autoclave à 120°.

C'est ce milieu qui sera réparti dans de gros tubes (30 ^m/_m de diamètre), à raison de 30 cc. par tube, pour la conservation du gonocoque en culot. Cette conservation se fera de la même façon que celle dont nous avons parlé pour la gélose ascite. Le gonocoque pousse lentement autour du point d'ensemencement et très peu en profondeur le long de la strie; il s'étale petit à petit à la surface du milieu et, au bout de 15 jours à un mois, la recouvre complètement (voir planche hors texte). Avec un tel milieu le gonocoque peut se conserver (à l'étuve à 35°-36°) pendant plusieurs mois. Il est exceptionnel qu'il meure en moins d'un mois et nous avons l'habitude de repiquer nos cultures tous les mois.

Il faut mentionner toutefois que certaines races de gonocoques, d'ailleurs rares, ont mal poussé sur ce milieu et ont dû quelquefois être repiquées tous les 15 jours par exemple.

La conservation peut se faire également sur tubes inclinés et nous avons pu, dans de telles conditions, conserver des gonocoques vivants pendant un mois ou deux, mais il est préférable, comme l'a montré MORAX pour la gélose

ascite, d'ensemencer en culot pour avoir une conservation plus longue et plus sûre.

Enfin, nous ferons remarquer que, comme pour la gélose ascite, il faut employer des milieux au foie préparés depuis une quinzaine de jours, pour que la culture soit faite dans les meilleures conditions. Le vieillissement des tubes permet d'avoir à coup sûr un repiquage positif et abondant ; nous avons pu nous en rendre compte en repiquant simultanément le même gonocoque sur des tubes préparés récemment, les milieux frais nous ayant donné quelques échecs, ou des cultures à vitalité beaucoup plus faible que les témoins ayant vieilli quelque temps.

III. — Gélose au foie-extrait de blanc d'œuf (1).

Le mode de préparation de ce nouveau milieu, dont l'idée revient à M. VENET, est le suivant :

1° On se sert d'un *bouillon au foie* préparé ainsi :

Foie de cheval ou de bœuf coupé en morceaux	500 gr.
Eau	1.000 cc.

Cuire à petit feu dans une marmite émaillée et couverte pendant une heure et demie. Filtrer sur papier. Ramener au volume primitif. Ajouter 20 gr. de peptone Chapoteaut. Chauffer jusqu'à ébullition. Alcaliniser (jusqu'à réaction neutre au tournesol). Filtrer sur papier.

2° On aura préparé à l'avance de l'*extrait de blanc d'œuf* :

Mélanger une partie de blanc d'œuf à dix parties d'eau distillée. Porter à l'ébullition. Filtrer, puis stériliser à 120° (vingt minutes).

3° Employer 400 cc. d'extrait de blanc d'œuf pour quatre litres de bouillon au foie. Ajouter 20 gr. de fécule de pomme de terre. Vérifier la réaction neutre du milieu.

Ajouter 20 gr. de gélose pour un litre de bouillon. Porter à l'autoclave à 115° pendant trente-cinq minutes. Répartir en :

(1) LEBEUF. *Société de Biologie*, 17 mars 1924.

tubes de 30 ^m/_m de diamètre en culot (28 à 30 cc. de milieu);
tubes inclinés de 25 ^m/_m (20 cc. de milieu);
et stériliser à 110° pendant vingt minutes.

Ce milieu, que nous employons depuis plusieurs mois, nous a donné des cultures beaucoup plus abondantes que la gélose-foie ordinaire : au bout de 24 heures pour les tubes inclinés, on voit à la surface du milieu une épaisse couche grasse, de teinte blanche. La conservation du gonocoque sur un tel milieu est très facile et, pour les tubes ensemencés par piqure en culot, il suffit de faire des repiquages tous les mois.

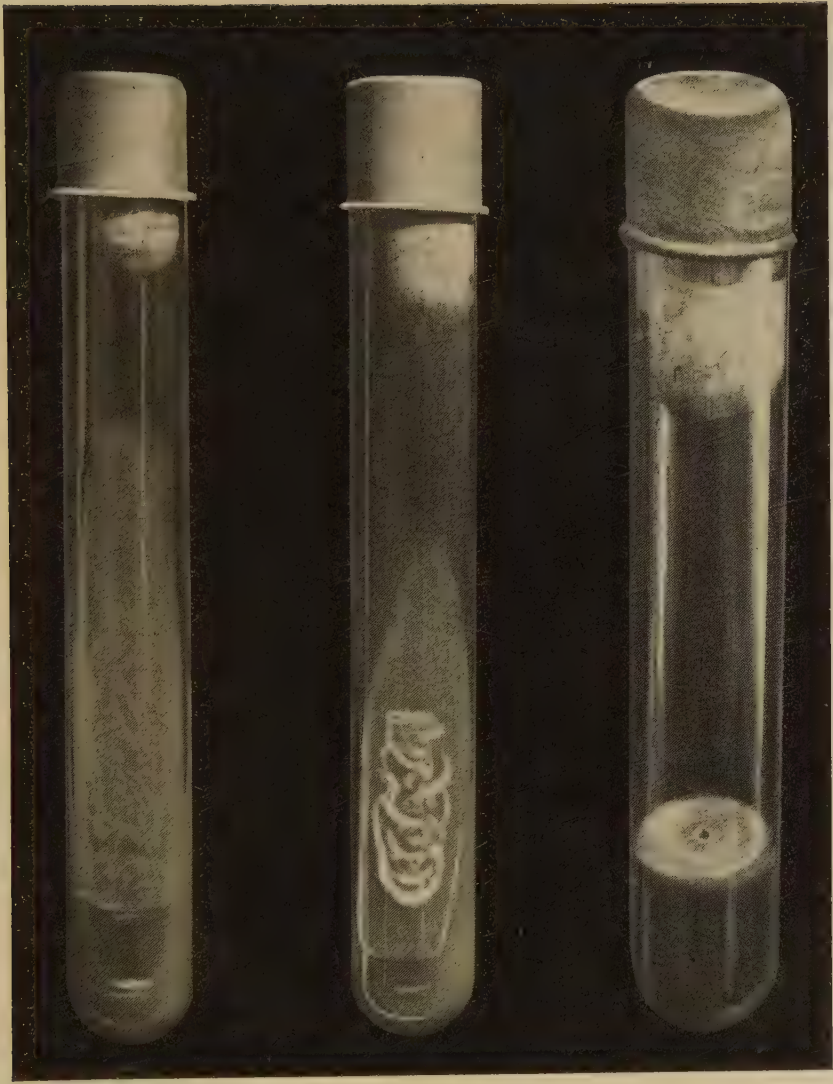
Nous n'avons jamais eu les échecs que nous avons observés quelquefois avec la gélose-foie ordinaire.

Enfin ce milieu (que nous avons employé également avec succès pour la culture du méningocoque) est très intéressant pour la préparation des vaccins, car les cultures sont très abondantes, beaucoup plus que sur les autres milieux signalés jusqu'alors, et nous montrons, sur la planche hors-texte II, l'un à côté de l'autre, un tube incliné de gélose ascite et un tube incliné de gélose au foie-extrait de blanc d'œuf ensemencés le même jour avec le même gonocoque (cultures de 48 heures). Un simple coup d'œil jeté sur ces photographies permet de se rendre compte de la luxuriance de la culture sur notre milieu comparativement à la gélose ascite.

IV. — Gélose-gélatine-nutrose.

En 1923, KINSELLA, BROUN et GARCIA ont proposé, pour la conservation du gonocoque, le milieu semi-solide suivant :

Viande de bœuf finement hachée..	500 gr.
Eau	1.000 cc.



I

II

III

- I. Culture de gonocoque sur gélose - ascite (48 heures).
II. Culture du même gonocoque sur gélose - foie - blanc d'œuf (48 heures).
III. Conservation du gonocoque (gélose - foie en culot, (culture de 30 jours).

Mélanger et laisser vingt-quatre heures à la glacière. Passer à travers un linge de toile.

A 1.000 cc. d'infusion, ajouter 1 % de peptone, 0,5 % de Na Cl, faire bouillir pour éclaircir et filtrer sur papier. Puis ajouter 0,5 % d'agar, 5 % de gélatine et 1 % de nutrose. Faire bouillir quarante-cinq minutes sur une solution saturée de Na Cl dans un bouilleur double. Passer sur du coton hydrophile. Titrer à P_H 7,3. Mettre en tubes et stériliser à l'autoclave pendant vingt minutes.

La culture dans ce milieu commence par une fine pellicule rayonnant autour du point d'inoculation; elle s'étend lentement et finalement recouvre toute la surface, formant une couche opaque avec des prolongements filamenteux dans les portions les plus profondes.

La durée de conservation est de trois à quatre semaines.

Les auteurs ajoutent que, pour les milieux de culture du gonocoque, les facteurs physiques sont aussi importants que les facteurs nutritifs.

Ce milieu semi-solide, que nous avons expérimenté, permet en effet une conservation assez longue du gonocoque, mais plus courte que celle obtenue avec les milieux précédents. D'autre part l'état semi-solide de ce milieu, dû à la grande quantité de gélatine, est peu pratique, du moins en ce qui concerne la préparation des vaccins, car il est logique d'ensemencer le gonocoque provenant des stock-cultures sur des boîtes coulées avec le même milieu que celui dont on se sert pour la conservation.

V. — Autres milieux de conservation.

DEMONCHY recommande la gélose-sérum préparée avec de la peptone Chapoteaut et employée en culot.

Les autres milieux préconisés seront énumérés dans le chapitre suivant.

CHAPITRE VI

Autres milieux de culture

Notre classification en milieux d'isolement et milieux de conservation ne nous a pas permis de passer en revue tous les milieux proposés pour la culture du gonocoque..

Dans ce chapitre, nous allons énumérer tous ces milieux, sans donner leur mode de préparation, que l'on trouvera en se reportant aux publications des auteurs (voir bibliographie) ou dans les principaux traités de bactériologie.

Pour les repiquages du gonocoque récemment isolé, nous recommandons les milieux suivants que nous avons employés avec succès pour la préparation des auto-vaccins :

Gélose ascite;

Gélose aminée de Demonchy: c'est une gélose dans laquelle on remplace la peptone ordinaire par 20 gr. pour 1.000 de peptone aminée Macquaire. C'est la « peptone 5 B » ou « peptone 5 C » (cette dernière est supérieure) de la maison L. Frère, de Paris. Ne pas ajouter de sel au bouillon.

Nous avons utilisé des milieux préparés avec ces deux

sortes de peptones aminées et nous avons obtenu un rendement supérieur à celui de la gélose ascite par exemple.

Nous utilisons pour les premiers repiquages une *gélose aminée aux extraits globulaires incorporés* (voir plus haut).

Ces milieux ne conviennent pas pour la conservation, et ne sont pas très bons pour l'isolement.

Nous avons obtenu de mauvais résultats ou nous n'avons pas expérimenté les milieux suivants, dont la liste est suffisamment longue pour que nous ne puissions faire qu'une simple énumération.

Gélose ordinaire acide (milieu de Thalmann).

Milieux liquides, tels que bouillon-ascite, bouillon-sérosités.

Milieux à base de muscles ou d'organes :

Gélose au jus de viande de Abe ;

Gélose de Czillag ;

Milieux de Patellani Rosa ;

Gélose à l'infusion de testicules de taureau, de Ivan C. Hall ;

Gélose à l'infusion de testicules de taureau, de Guy W. Clark ;

Milieu au cerveau de cheval de Ficker-Thalmann ;

Milieu au cœur de bœuf de Huntoon.

Milieux à l'œuf :

Bouillon de Bruschettini et Ansaldo ;

Milieux de Nastjukoff ;

Gélose-jaune d'œuf de Steinschneider ;

Gélose de Lipschütz ;

Milieux de Besredka et Jupille ;
Gélose de Saccupée et Delater.

Milieux au lait :

Milieu de Piorkowski ;
Milieu de Kusunoki ;
Milieu de Bruschettini et Ansaldo ;
Milieu de P. E. Weil et Noiré (Sabouraud).

Milieux à l'urine ou à l'urée :

Milieu de Hammer ;
Milieu de Hagner ;
Milieu de Van Hest ;
Milieu d'Oliviero ;
Urinagar de Finger, Ghon et Schlagenhaufer ;
Milieu de Steinschneider ;
Milieu de Julien ;
Milieu de Copelli.

Milieux à la bière :

Milieu de A. Lumière et Chevrotier ;
Milieu de Morini.

Milieux aux peptones pancréatiques ou aminées :

Outre ceux vus précédemment :

Milieu aux protéolysats totaux de Dalimier et Lance-
raux ;
Milieux trypsinisés (Jordan Lloyd).

Milieux à base de végétaux :

Milieu à l'amidon de Blaizot ;

Milieu à la gomme adragante de Costa et Boyer ;

Milieu de Gordon et Hine à l'extrait de pois et à la gélose trypsinée.

Cultures anaérobies du gonocoque.

Classiquement le gonocoque est un microbe *strictement aérobie* et nous avons vu que MORAX, par exemple, n'avait jamais pu cultiver ce germe à l'abri de l'air. Cependant certains auteurs auraient réussi des cultures anaérobies.

Nous avons signalé (voir milieux d'isolement) le milieu de RUEDIGER et le milieu de BUSCHKE et LANGER.

D'autre part, MAX MICHAEL a simplifié la technique de Ungermann en recouvrant de paraffine les cultures sur gélose ascite et a pu conserver des gonocoques vivants pendant cinq mois.

CHAPITRE VII

Préparation des vaccins antigonococciques

Nous envisagerons successivement la préparation du *stock-vaccin antigonococcique* et celle des *auto-vaccins*.

I. — STOCK-VACCIN ANTIGONOCOCCIQUE

Nous n'aurons en vue que le stock-vaccin monomicrobien, c'est-à-dire antigonococcique pur.

A. Conditions nécessaires pour préparer un bon vaccin.

1° Il faut préparer un stock-vaccin *polyvalent*, c'est-à-dire utiliser plusieurs souches de gonocoques, car il existe plusieurs races de gonocoques. Les arguments en faveur de cette opinion sont nombreux :

a) Variations morphologiques du gonocoque en culture.

Nous avons vu les différences morphologiques considérables qui existent dans les cultures des différents échan-

tillons de gonocoques ; nous connaissons, pour y avoir suffisamment insisté, les gonocoques résistants (formes hypercolorées) et les gonocoques fragiles (éléments égaux et faiblement colorés).

b) Plus ou moins grande facilité de culture.

Tous les bactériologistes savent, d'autre part, que certains gonocoques poussent facilement et abondamment, alors que sur les mêmes milieux, d'autres gonocoques poussent faiblement et meurent rapidement.

Les échecs des premiers repiquages n'existent que pour certains échantillons.

c) Les fermentations sucrées sont variables.

Classiquement, le gonocoque ne fermente que le glucose. D'après COLE et LLOYD il fermente aussi le galactose, mais l'acidité développée est moins grande que pour le glucose.

Les auteurs ne sont pas d'accord pour savoir si la présence de sucre dans un milieu de culture est favorable au développement du gonocoque. Pour DE CHRISTMAS, KINSELLA, BROUN et GARCIA, le glucose ou le nutrose, à très petite dose, augmente la valeur nutritive du milieu (ne pas dépasser 1 pour 1000) ; pour d'autres, STEINSCHNEIDER, SALIMBENI, au contraire, le gonocoque n'aime pas les milieux sucrés.

Il est probable en réalité que ces différences d'interprétation sont en faveur de notre théorie de la pluralité des gonocoques, les uns poussant bien sur les milieux sucrés, les autres ne résistant pas longtemps sur les mêmes milieux.

d) La résistance du gonocoque aux agents physiques est variable avec les divers échantillons : telle culture sera tuée par un simple séjour de quelques heures à la tempéra-

ture du laboratoire, telle autre résistera quelques jours ; telle émulsion de gonocoques sera stérilisée par un chauffage d'un quart d'heure à 58°, telle autre à une température plus basse (55°-40°). Donc l'action de la chaleur est variable, de même l'action du froid : telle souche transportée en hiver d'un laboratoire à un autre ne pourra plus être repiquée, telle autre résistera après une exposition prolongée au froid.

c) **Propriétés antigènes. Agglutination, saturation des agglutinines. Fixation du complément.**

REMARQUES GÉNÉRALES SUR LES ANTIGÈNES.

On sait que lorsqu'on injecte un antigène, tel qu'un microbe, à un animal, on provoque l'apparition, dans le sérum de ce dernier, de deux sortes d'anticorps, des agglutinines et des lysines (sensibilisatrices de Bordet).

Les agglutinines sont décelées et dosées par l'épreuve de l'agglutination ; les lysines sont mises en évidence et dosées par la fixation de Bordet-Gengou.

Ces méthodes, appliquées à l'étude d'un grand nombre de microbes, ont permis de constater que certaines espèces engendrent des agglutinines également actives sur tous les représentants de l'espèce ; d'autres se dissocient en groupes engendrant chacun son agglutinine propre, comme par exemple les méningocoques : un sérum antiméningococcique préparé avec un germe donné n'agglutine que certains méningocoques ; par l'épreuve de l'agglutination, M. NICOLLE, E. DEBAINS et C. JOUAN ont divisé les méningocoques en quatre types (A, B, C et D). L'étude simultanée de l'agglutination et de la fixation du complément montre que tout méningocoque renferme les quatre

antigènes de l'espèce correspondante, mais en proportions variables. Dans chaque échantillon, l'agglutination met en évidence l'antigène dominant et la fixation décèle la présence de tous les antigènes de l'espèce ; « l'agglutination constitue le critérium de la race et la fixation celui de l'espèce.

« Mais la valeur antigène n'est pas la même pour tous les germes appartenant à un même type ; cette valeur dépend non seulement de la répartition des antigènes dans la cellule, mais aussi de leur état particulier. » (DEBAINS.)

ANTIGÈNES GONOCOCCIQUES.

L'étude des propriétés antigènes des gonocoques permet de dissocier ces microbes en un certain nombre de races, comme les méningocoques, les pneumocoques, les bacilles dysentériques, etc. ?

Ce problème, envisagé par de nombreux bactériologistes, tant à l'étranger qu'en France, paraît ne pas être encore résolu d'une façon définitive.

Si l'on consulte les travaux de ces dernières années, on est frappé par la diversité des opinions émises à ce sujet.

BRUCKNER et CRISTÉANU (1) admettent qu'il n'existe qu'une seule race de gonocoques : ils ont préparé, à l'aide d'un cheval, un sérum agglutinant tous les gonocoques, macroscopiquement jusqu'à 1/750° et microscopiquement jusqu'à 1/2.000°.

TORREY (2), se basant sur l'agglutination et la saturation des agglutinines (épreuve de Castellani), conclut qu'il existe un grand nombre de gonocoques qui diffèrent entre

(1) J. BRUCKNER et C. CRISTÉANU, *Société de Biologie*, mai 1906.

(2) TORREY, *Journ. Med. Research*, 16, p. 329, 1907.

eux comme les divers types des bacilles dysentériques ou des streptocoques : le groupe des gonocoques est composé de types hétérogènes parmi lesquels trois sont très distincts.

En se basant sur la fixation du complément, TORREY et TEAGUE (1) montrent que leurs recherches rendent la classification des gonocoques encore plus obscure que l'agglutination : la diversité des résultats est telle que les races de gonocoques ne peuvent être clairement définies et le groupe gonocoque tout entier ne peut être identifié d'une façon absolue par les méthodes sérologiques.

WATABIKI (2) trouve, en employant la méthode de fixation du complément, que les huit races sur lesquelles il a travaillé peuvent être séparées en deux groupes différents. Mais les différences qui existent entre les gonocoques sont moins distinctes que celles qui existent entre les éléments du groupe dysentérique, elles sont « comparatives seulement, et non pas distinctives »).

LOUISE PEARCE (3) a étudié les relations qui existent entre les gonocoques de l'urétrite de l'homme adulte et ceux de la vulvo-vaginite des petites filles. Par l'agglutination et la fixation du complément, elle a montré que la distinction entre ces deux types cliniques n'était que relative.

En France, les recherches de M. NICOLLE, C. JOUAN et E. DEBAINS (4) sur les antigènes méningococciques et gonococciques, la communication de E. DEBAINS au XX^e Congrès français d'Urologie (1920) sur les antigènes gonococciques et la vaccination antigonococcique, ont établi les faits suivants :

(1) TORREY et TEAGUE, *Journ. Med. Research*, 17, p. 223, 1907.

(2) WATABIKI, *Journ. Infect. Dis.*, 7, p. 159, 1910.

(3) LOUISE PEARCE, *Journ. of. Exp. Med.*, 21, p. 289, 1915.

(4) M. NICOLLE, C. JOUAN et E. DEBAINS, *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1919.

Les gonocoques peuvent ne pas être directement agglutinables par leur propre sérum, mais ils le deviennent si on les soumet à l'action hydrolysante de l'acide chlorhydrique dilué (méthode de Porgès modifiée, qui a pour but de « démasquer » l'antigène).

Les auteurs ont fait agir quatre sérums antiméningococciques des types A, B, C, et un sérum antigonococcique G¹ sur 6 méningocoques et 10 gonocoques (deux autres sérums antigonococciques se sont comportés exactement comme le sérum G¹) ; ils ont constaté que les gonocoques inagglutinables par le sérum G¹ le deviennent, après traitement par la méthode de Porgès, par le sérum antigonococcique G¹ et un sérum antiméningococcique du type C (C¹).

Les méningocoques agglutinables avant le traitement par les sérums homologues deviennent inagglutinables après le traitement par les mêmes sérums ; mais ils deviennent agglutinables par le sérum G¹ et par le sérum antiméningococcique C¹.

Par conséquent, le traitement par la méthode de Porgès révèle l'antigène G¹ chez les 10 gonocoques et démasque le même antigène chez les méningocoques étudiés ; de plus, ils constatent que le méningocoque C¹ renferme l'antigène G¹ en abondance et sous un état tel qu'il engendre chez le cheval une agglutinine active sur tous les gonocoques.

La réaction de Bordet-Gengou révèle également une communauté d'antigènes entre les méningocoques et les gonocoques. En outre, l'action des sérums étudiés décèle chez quelques gonocoques deux nouveaux antigènes : *x* et *y* qui coexistent avec l'antigène G¹, antigène dominant.

Il résulte de cette étude que jusqu'à présent les auteurs

n'ont rencontré qu'un seul type de gonocoque, mais la présence de deux autres antigènes x et y permet de prévoir l'existence de types nouveaux caractérisés par la dominance de l'antigène x ou de l'antigène y . Il est également possible de découvrir un nouvel antigène.

On sait que, sous des influences inconnues, un type de méningocoque, le B, par exemple, peut devenir nettement dominant (les épidémies de cérébro-spinales montrent que ce type B s'est généralisé en France) ; de même, il est probable qu'un type de gonocoque peut devenir prédominant dans une contrée au point que les recherches, entreprises pour en étudier les différents types, ne permettent d'en découvrir qu'un seul, et nous verrons plus loin que des travaux étrangers confirment cette hypothèse.

JÖTTEN (1) a étudié 27 souches de gonocoques et les a divisées, par l'agglutination et la fixation du complément, en quatre groupes bien tranchés par leurs caractères sérologiques, 5 constituant son groupe A, 5 son groupe B, 7 le groupe C et 3 le groupe D, les 7 autres ne pouvant être classées. Cet auteur fait remarquer que les groupes A et B sont formés de gonocoques provenant d'infections graves, alors que les groupes C et D comprennent des gonocoques isolés d'infections bénignes, d'où il conclut que la gravité de l'infection gonococcique est liée surtout à la race du germe infectant. Il établit un parallèle entre l'agglutination, la fixation du complément et la toxicité à la souris, mais la description de sa technique est si peu explicite qu'il est difficile de refaire ses expériences.

HERMANIES (2) publie, avec tous les détails de sa tech-

(1) JÖTTEN, *Münch. Med. Woch.*, LXVII, p. 1067, 1920.

— *Zeitsch. f. Hyg. u. Infekt.*, t. XCII, p. 9, 1921.

(2) HERMANIES, *The Journ. of. Inf. Dis.*, février 1921.

nique, les résultats de ses expériences d'agglutination et d'absorption des agglutinines portant sur 85 gonocoques. Les sérums employés sont des sérums provenant de lapins immunisés, l'agglutination et la saturation des agglutinines sont essayées pour chaque échantillon et appréciées à l'œil nu. L'auteur conclut de ses expériences, que les gonocoques ont une collection d'organismes qui entrent dans des types immunologiques nets et distincts, ayant peu de relations entre eux. Les agglutinines d'un sérum, produit par un type, ne peuvent être absorbées par les autres races formant les autres types, quelles que soient la dilution du sérum et la quantité de culture employée. Les 85 échantillons étudiés par HERMANIES se classent en six types sérologiques distincts, mais le plus grand nombre de ces échantillons appartiennent soit au type 1 (41), soit au type 2 (36).

Dans un deuxième mémoire (1), HERMANIES, toujours à l'aide de l'agglutination et de la saturation des agglutinines, montre qu'il est arrivé à séparer les 36 échantillons constituant son type 2 en quatre sous-types, les races *a*, *b*, *c* et *d*, se distinguant les uns des autres par une constitution antigène différente.

Comme M. NICOLLE, JOURAS et DEBATIS, il montre que les antigènes gonococciques sont des *antigènes complexes* ou *composés*, des « mosaïques », c'est-à-dire qu'un antigène, injecté à un lapin, peut produire un sérum renfermant des agglutinines diverses, agglutinines absorbées complètement par certains échantillons, incomplètement ou pas du tout par d'autres.

Par exemple, l'antigène des représentants de la race *a* est formé de deux composants grands et permanents, les agglu-

(1) HERMANIES, *Journ. of. Inf. Dis.*, juillet 1921.

tinogènes a et x , dont les proportions relatives sont variables, ces deux composants étant alternativement actifs ou passifs, c'est-à-dire stimulant la formation d'agglutinines a (non absorbées par les représentants des races b ou c) ou d'agglutinines x (absorbées totalement ou en partie par les autres races).

Les membres de la race b ont un antigène complexe formé de deux grands constituants, les agglutinogènes b et x , stimulant la production d'agglutinines b et x .

Les agglutinines x des races a et b , absorbées par les membres de l'une ou l'autre race, sont de constitution semblable, mais différent dans leur arrangement moléculaire.

L'antigène des membres de la race c comprend les agglutinogènes c et x .

Les membres de la race d ont un constituant commun, l'agglutinogène d , et se rangent en deux familles, dont l'une a la combinaison antigène x c , et l'autre la combinaison antigène c d .

Donc, si l'on excepte les membres de cette dernière famille, tous les antigènes gonococciques ont dans leur constitution l'agglutinogène x , mais ce dernier varie comme quantité et comme configuration. C'est le constituant primaire, qui caractérise le type 2 tout entier, et qui stimule la production des agglutinines générales de ce type, alors que les autres composants (les agglutinogènes a , b , c , d), se combinent respectivement avec lui, dans des proportions variables, pour stimuler la production d'agglutinines spécifiques des races a , b , c , d .

Il est probable, dit HERMANIES, que l'agglutinogène x était, à un moment donné, le seul composant (constituant hypothétique duquel les races du type 2 se sont différen-

ciées); ultérieurement, par suite des variations constantes de la matière vivante, sa configuration s'est altérée et il a élaboré de nouvelles structures jusqu'à ce qu'un nouveau constituant fut créé. Ce nouveau constituant s'est ensuite développé de plus en plus, en prenant le dessus sur l'ancien, qui a diminué peu à peu, et finalement s'est substitué à lui. Les quatre races *a*, *b*, *c* et *d*, du type 2, ont donc été formées par des changements de constitution du composant primitif *x*, ce constituant, qui enchaînait primitivement ces races dans un seul type, s'étant résorbé graduellement pour faire place à un nouveau composant.

En résumé, les six types établis par HERMANIES se divisent eux-mêmes en un certain nombre de races, par suite de la composition complexe des antigènes des membres d'un même type : l'antigène des membres d'un type comprend, outre l'agglutinogène de ce type, qui donne naissance aux agglutinines générales du type, absorbées par tous les membres de ce type, un agglutinogène spécifique pour chaque race, donnant naissance à des agglutinines de race, qui ne peuvent pas être absorbées par les membres des autres races du même type.

De même, H. FEY (1) admet qu'il existe une grande diversité parmi les membres du groupe gonocoque : quelques gonocoques sont complètement distincts au point de vue immunologique des autres membres de cette famille. Cette diversité a certainement été responsable des insuccès de l'agglutination pratiquée avec le sérum des blennorragiens, car on ne s'est servi que de quelques races comme antigène.

(1) FEY, *Ztsch. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap.*, Jena, Teil I, Orig., n° 33, p. 178-196, 1921.

Par contre, WARREN (1) confirme les résultats de BRUCKNER et CRISTÉANU, TORREY, TORREY et TEAGUE, NICOLLE, JOUAN et DEBAINS ; ayant soumis à l'agglutination, au moyen de sérums de lapins immunisés, 23 souches de gonocoques, il constate que le titre d'agglutination est sensiblement le même pour toutes les espèces isolées.

Dans une étude encore plus récente, TORREY et BUCKELL (2) ont analysé, par l'absorption des agglutinines, les parentés sérologiques de 77 échantillons de gonocoques, isolés de manifestations blennorragiques diverses, et ont montré que l'on ne pouvait pas les séparer en types immunologiques nettement définis, ainsi que l'a proposé HERMANIES. Bien qu'il n'existe pas de types immunologiques distincts, on peut toutefois classer les échantillons examinés en trois groupes généraux : *a*) races régulières ; *b*) races intermédiaires, et *c*) races irrégulières. L'instabilité de la constitution antigène est un caractère général du groupe gonocoque. Parmi les races régulières de ces auteurs, il en est de très généralisées au point de vue antigène, et qui paraissent représenter une grande partie du groupe gonocoque.

L'épreuve de la saturation des agglutinines a montré que l'on ne peut pas faire de distinction entre les races isolées des vulvo-vaginites des fillettes et celles isolées des infections blennorragiques des adultes.

TULLOCH (3) reprend la question et apporte les résultats de sa statistique portant sur 100 échantillons de gonocoques examinés par l'agglutination et surtout par la saturation des agglutinines. Avant d'indiquer ses résultats per-

(1) WARREN, *Journ. of. Path. and Bacteriol.*, XXIV, p. 424, oct. 1921.

(2) TORREY et BUCKELL, *J. Immunol. Balt.*, n° 7, p. 305-359, 1922.

(3) W.-J. TULLOCH, *Journ. of Path. and Bactériol.*, p. 346, 1922.

sonnés, il passe en revue ceux des différents auteurs susmentionnés, et apporte en outre les résultats qui lui ont été communiqués par GORDON, en janvier 1921 : cet auteur a soumis à l'épreuve de l'agglutination 30 échantillons de gonocoques isolés à Londres, et a constaté que 25 pouvaient, grâce à leur étroite parenté, être réunis dans un sous-groupe assez bien défini.

TULLOCH donne les détails de sa technique et arrive aux résultats suivants : sur les 100 gonocoques examinés par lui, 72 peuvent être réunis dans un seul type (type I) ; sur les 28 autres, 7 constituent un groupe, 5 un autre groupe, 3 un autre, 5 un autre, 8 ne peuvent être classés.

Les 72 échantillons constituant le type I ont été divisés en quatre sous-groupes *a*, *b*, *c*, *d*, se différenciant ainsi :

a) 35 : agglutination complète ; absorption à peu près complète des agglutinines du type I ;

b) 15 : agglutination incomplète ; absorption complète ;

c) 21 : pas d'agglutination, mais absorption si complète qu'on doit les considérer comme faisant partie du type I ;

d) 1 : pas d'agglutination ; absorption complète des agglutinines.

TULLOCH fait aussi remarquer la communauté des antigènes méningococciques et gonococciques.

En somme, que retenir d'opinions aussi discordantes ?

Faut-il, avec DEBAINS, admettre la nécessité de connaître les propriétés antigènes des gonocoques devant servir à la préparation des vaccins ?

Il est certain, les étapes de la vaccination antityphique l'ont montré, que la constitution antigène d'un microbe est un facteur de première importance en matière d'immunisation active (à tel point que M. NICOLLE appelle la vacci-

nothérapie (« antigénothérapie »), mais il est évident que nos connaissances actuelles ne nous permettent pas de réunir dans un vaccin, à coup sûr, les différents types de gonocoques comme on peut le faire pour les méningocoques, ou les bacilles typhiques et paratyphiques.

M. NICOLLE, DEBAINS et JOUÂN ont bien établi que le gonocoque n° 9 de l'Institut Pasteur était doué de propriétés antigènes remarquables et pouvait être utilisé pour la préparation d'un stock-vaccin monovalent, mais est-on bien sûr qu'un tel vaccin correspondra forcément à tous les types de gonocoques auxquels on s'adressera ?

La question est très complexe et il faudra faire encore de longues recherches pour mettre d'accord tous les auteurs. Quoi qu'il en soit, il est très probable, comme JÖTTEN l'a fait remarquer, que les diverses infections gonococciques répondent à des races de gonocoques différentes, et que, par suite, la valeur antigène, difficilement appréciable par les examens sérologiques, varie avec le degré de l'infection gonococcique. Il est donc logique, pour la préparation des stock-vaccins, d'employer plusieurs races de gonocoques, et, d'autre part, de mélanger dans le vaccin des gonocoques isolés de diverses infections : c'est ainsi qu'à l'Institut Pasteur de Paris, SALIMBENI emploie, pour la préparation du vaccin antigonococcique, dix souches de gonocoques : sept souches provenant d'urétrites aiguës ou chroniques, deux souches provenant de septicémies, isolées par hémoculture, une souche provenant d'une péritonite mortelle.

A l'Institut Bactériologique de Lyon, nous utilisons également, pour la préparation du stock-vaccin, de dix à douze souches, que nous avons isolées de cas d'urétrites aiguës, subaiguës ou chroniques, soit par culture de l'exsudat uré-

tral, soit par spermo-culture, une souche isolée d'une septémie et une souche provenant d'une arthrite suppurée.

Nous avons ainsi un vaccin qui a certainement une valeur antigène élevée et qui doit répondre à la plupart des infections gonococciques.

Disons à ce propos, et ceci vient à l'appui de notre conception de la pluralité des gonocoques, que les gonocoques isolés d'infections différant cliniquement par leur localisation ou leur évolution présentent des caractères bactériologiques différents : par exemple les gonocoques provenant des urétrites chroniques se distinguent de ceux des affections aiguës par les caractères suivants (NOGUÈS et DURUPT, A. BÆCKEL et BILGER) :

- a) Plus grande facilité de culture ;
- b) Plus grande rapidité de multiplication sur milieu à l'ascite ;
- c) Plus grande facilité d'acclimatation sur les milieux artificiels ;
- d) Plus grande résistance aux changements de température ;
- e) Plus grande vitalité.

2° Il faut employer, pour la préparation des stock-vaccins, des gonocoques isolés depuis peu de temps des produits pathologiques.

C'est un point sur lequel les bactériologistes n'attirent pas l'attention et qui nous paraît avoir une assez grande importance.

JANET a fait remarquer, à juste titre, qu'un gonocoque, ayant subi de nombreux repiquages, s'altère de plus en plus

de ce fait, et il en conclut qu'il faut employer de préférence les auto-vaccins, qui sont faits avec des microbes n'ayant pas vécu longtemps sur des milieux de culture.

Il est évident que l'emploi des auto-vaccins est supérieur à celui des stock-vaccins, mais la préparation des vaccins autogènes n'est pas toujours possible. Il faut donc, quand on prépare le stock-vaccin, se rapprocher le plus possible du mode de préparation des auto-vaccins, et employer, non seulement un grand nombre de races de gonocoques, isolées d'infections diverses, mais aussi des gonocoques dont la virulence n'ait pas été atténuée par une série de repiquages.

C'est pourquoi, à l'Institut Bactériologique de Lyon, nous continuons à isoler sans cesse de nouveaux gonocoques et notre stock-vaccin renferme toujours des germes jeunes, certainement plus actifs que ceux qui sont conservés à l'étuve depuis plus ou moins longtemps.

Dans la préparation du vaccin anticholérique, CANTACUZÈNE insiste sur la nécessité d'employer, pour avoir un vaccin actif, des vibrions isolés depuis peu de temps des selles des cholériques.

Il doit en être de même pour la préparation des autres vaccins.

3° Concentration et doses.

« La quantité de vaccin à injecter est de toute première importance » (WRIGHT).

Mais tous les auteurs sont d'accord actuellement pour admettre que les doses préconisées au début par WRIGHT sont tout à fait insuffisantes : la plupart des vaccins commerciaux ne renferment que de 50 à 300 millions de germes par centimètre cube, doses pratiquement inactives : le

Dmègon, par exemple, dont l'inefficacité est admise par la plupart des expérimentateurs, ne renferme que 50 millions de gonocoques par centimètre cube.

Sans aller jusqu'aux énormes doses préconisées par DEMONCHY (50 milliards par centimètre cube), il faut être éclectique, et préparer des vaccins suffisamment concentrés. A l'Institut Pasteur, SALIMBENI préparait, l'an dernier, un vaccin renfermant 1 milliard de gonocoques au cc. ; actuellement il a doublé les doses microbiennes (2 milliards) et les cliniciens demandent d'augmenter encore ces doses. *A l'Institut Bactériologique de Lyon*, après avoir préparé des vaccins à 2 milliards par cc., nous sommes rapidement arrivés à une concentration de 4 milliards, et nous avons, dans de nombreux cas, injecté, sans avoir plus de réactions qu'avec des doses plus faibles, 2 cc. d'un tel vaccin à nos malades, soit 8 milliards.

Il est donc très probable que les insuccès signalés jusqu'alors avec les différents vaccins commerciaux ne sont dus qu'à une insuffisance de concentration, et c'est sans doute pourquoi, aux différents Congrès d'Urologie, les rapporteurs ont signalé de plus nombreux succès thérapeutiques avec le vaccin de l'Institut Pasteur qu'avec les autres vaccins (JANET).

La question de concentration n'est pas encore au point ; on arrivera, après quelques tâtonnements, à trouver la dose réellement efficace et à avoir des résultats supérieurs à ceux qui ont été publiés jusqu'ici.

Pour notre part, nous estimons qu'il faut utiliser des doses microbiennes élevées, de 2 à 6 milliards par centimètre cube.

L'emploi de tels vaccins donne rarement lieu à des

réactions vaccinales plus intenses que les vaccins moins concentrés.

4° Nature de l'excipient.

Nous avons vu, par l'étude des différents vaccins utilisés, tant en France qu'à l'étranger, que les excipients proposés pour leur préparation étaient extrêmement nombreux et variés.

L'eau physiologique à 7 gr. 5 ou à 9 gr. 0/00 est certainement le liquide le mieux toléré par l'organisme et celui qui altère le moins l'antigène ; c'est le liquide que WRIGHT avait adopté pour les premiers vaccins, c'est celui auquel on revient après l'essai de nombreux autres.

Cependant cet excipient a ses adversaires ; le principal reproche qu'on lui a adressé est de produire « la lyse du gonocoque ». Expliquons-nous un peu sur cette prétendue lyse du gonocoque dans l'eau salée.

a) Certains auteurs prétendent que l'on ne voit plus trace de gonocoques dans les vaccins aqueux au bout de quelque temps. BUSCHKE et LANGER par exemple signalent « l'autolyse » des gonocoques contenus dans les vieux vaccins et spécialement les vaccins commerciaux ; tandis que les vaccins frais renferment des microbes parfaitement reconnaissables et colorables, les vaccins âgés de quatre semaines contiennent un nombre de microbes très réduit, et ces auteurs distinguent les vaccins qui se clarifient (peu de microbes, mal colorables) et ceux qui restent troubles (nombreux microbes, facilement colorables). Pour notre part, nous avons maintes fois examiné le contenu d'ampoules de vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur, vieilles d'un an ou même deux, et nous y avons trouvé des gonocoques

ayant une morphologie parfaitement reconnaissable et une colorabilité nullement altérée.

b) Un bactériologiste ne doit pas parler de « lyse » pour un vaccin, constitué par des microbes morts : la lyse n'existe pas pour les cadavres microbiens ; c'est un phénomène *vital*, qui s'accompagne toujours d'un changement de réaction (production d'acide). Donc ceux qui parlent de la lyse du gonocoque tué commettent un abus de langage.

c) Il existe bien, dans les vaccins, des *phénomènes de macération*, qui se produisent plus ou moins rapidement. Ces phénomènes d'ailleurs ne sont nullement nuisibles à la vaccination ; au contraire, on sait, l'étude de la vaccination antipesteuse par exemple l'a montré, que la vaccination s'obtient plus rapidement quand on injecte des microbes en état de macération que quand on injecte des microbes intacts (apparition plus rapide des agglutinines dans le sang et taux plus élevé d'agglutination).

Par conséquent, les phénomènes de macération qui se produisent dans les vaccins sont utiles et non pas nuisibles.

Conclusion : il faut donc employer *l'eau salée* de préférence à tout autre excipient.

5° Mode de stérilisation.

Il faut rejeter absolument les antiseptiques, quels qu'ils soient. Pour quelles raisons ?

a) *Les antiseptiques* en réalité ne produisent pas la stérilité, mais *masquent les impuretés* (SALIMBENI) ; il arrive, par exemple, qu'un vaccin stérilisé au moyen d'un antiseptique, contrôlé par ensemencement dans un tube de bouillon, paraisse stérile ; injecté dans l'organisme, la con-

tamination se démasque et l'on voit apparaître des accidents plus ou moins graves.

Le contact entre les microbes et l'antiseptique est très difficile à réaliser.

b) Les *accidents* observés après l'injection des vaccins additionnés d'antiseptiques sont fréquents, d'ailleurs variables comme gravité; on a noté des abcès, des phlegmons, parfois de véritables septicémies, et même plusieurs cas de tétanos (après injection de vaccin phéniqué).

c) Enfin il est certain que les *antiseptiques altèrent considérablement et rapidement la valeur antigène des microbes* : au bout de trois mois, les propriétés antigènes des corps microbiens contenus dans le vaccin sont altérées au point que ce dernier devient inactif.

d) En dernier lieu, si le vaccin préparé est pur, il est inutile de l'additionner d'un antiseptique.

Il faut donc employer, pour la stérilisation des vaccins, un procédé simple, qui a fait ses preuves : c'est **la chaleur**, à condition toutefois que le microbe ne soit chauffé que pendant un temps suffisamment court et surtout que *l'on ne dépasse pas la température mortelle minima*.

On emploiera donc les **vaccins aqueux chauffés à la température limite mortelle pendant le minimum de temps**.

Tel est le procédé de préparation qui altère le moins les propriétés antigènes (SALIMBENI, DEBAINS).

A l'Institut Pasteur, tous les vaccins sont stérilisés par un séjour d'une heure à une température variable pour l'espèce microbienne en cause (pour le gonocoque, 55° à 58°).

Le vaccin antigonococcique de l'Institut Bactériologique

de Lyon est stérilisé par un chauffage d'un quart d'heure seulement à 55°. Ce temps est suffisant pour détruire la vitalité d'un germe aussi sensible que le gonocoque.

On peut encore utiliser le froid et stériliser le vaccin par un *séjour de 24 heures à la glacière* : c'est une bonne méthode.

On peut enfin abandonner les ampoules de vaccin à la température du laboratoire pendant quelques jours : le simple vieillissement assure la stérilité, à condition bien entendu que le vaccin soit pur, c'est-à-dire qu'il ne renferme aucun autre germe que le gonocoque.

Nous donnons donc la préférence à la stérilisation par la chaleur à la température mortelle minima : une seule séance d'un quart d'heure à 55°, et en deuxième lieu nous recommandons la stérilisation par le froid ou le vieillissement.

6° Il faut contrôler avec le plus grand soin la pureté et la stérilité du vaccin.

Le stock-vaccin ne devra contenir aucun autre microbe que le gonocoque, *ce point est capital*, d'où la nécessité de faire de nombreuses épreuves de *contrôle*. Ces épreuves seront décrites quand nous exposerons la technique de la préparation du vaccin. Mais insistons dès maintenant sur :

a) *Le contrôle de pureté*, c'est-à-dire un contrôle du microbe à l'état vivant : contrôle permettant de se rendre compte que les émulsions gonococciques n'ont pas été contaminées accidentellement par d'autres germes ;

b) *Le contrôle de stérilité*, qui se fait après la mort du microbe et qui doit être renouvelé chaque fois qu'une opé-

ration nouvelle (dilution de l'émulsion mère, mise en ampoules, etc.) est pratiquée.

7° Toxicité.

La plupart des bactériologistes, français ou étrangers, frappés par les violentes réactions consécutives aux injections de vaccin antigonococcique, ont attribué ces réactions à la présence de toxines dans les vaccins utilisés et ont cherché à préparer des vaccins dépourvus de toxines, « atoxiques » (NICOLLE et BLAIZOT) ou « détoxiqués » (D. THOMSON).

Or, que sait-on de la toxine gonococcique ?

Cette toxine existe certainement, mais elle est très mal connue ; alors que DE CHRISTMAS prétend qu'il s'agit d'une toxine soluble (gonotoxine), d'autres, comme WASSERMANN, NICOLAYSEN, MORAX, estiment que le poison se trouve inclus dans le corps microbien.

Et bien qu'on puisse isoler cette toxine (procédés de De Christmas, de Nicolaysen, de Vannod) et en étudier les propriétés (elle résisterait à un chauffage de 60° pendant une heure, elle aurait des propriétés pyogènes remarquables : déposée en petite quantité sur la muqueuse urétrale, elle produirait un écoulement purulent ressemblant à une blennorrhagie, mais ne durant que quelques jours), il n'en reste pas moins vrai que cette toxine, n'ayant aucune électricité pour les cellules nobles de l'organisme, ne peut pas être mise en valeur expérimentalement.

Parmi les toxines, on ne connaît bien que celles qui exercent leur effet pathogène sur des cellules nobles (la toxine tétanique a une action élective sur les cellules nerveuses par exemple). La toxine gonococcique ne peut exercer ses

effets que sur les *cellules épithéliales*, en provoquant leur nécrose et la suppuration. Et il faudrait vraisemblablement des quantités considérables de gonocoques pour que les effets toxiques soient réellement manifestes. D'autre part, une toxine peut se produire dans l'organisme, et ne plus se produire lorsque le microbe est transplanté sur un milieu de culture. Donc la toxine gonococcique ne compte pas en pratique dans la préparation d'un vaccin.

En résumé, la toxine gonococcique existe certainement, mais on la connaît mal, car elle ne peut pas être mise en valeur expérimentalement (les expériences de DE CHRISTMAS n'ont pu être reproduites par les autres expérimentateurs). Cette toxine n'a d'affinité que pour les cellules épithéliales, et, par suite, on doit la négliger complètement dans la préparation des vaccins. *La question de toxicité ne compte pas pour le gonocoque* (SALIMBENI).

8° Age des cultures.

Faut-il employer des cultures récentes ou des cultures vieilles ?

ARLOING et LANGERON (1) ont montré que, dans le mode de préparation des vaccins, les cultures jeunes étaient plus actives que les vieilles.

Par contre, certains vaccins, d'usage courant, le bouillon de Delbet par exemple, sont préparés à l'aide de cultures vieilles d'un mois.

Bien que nous ayons obtenu d'excellents résultats avec des vaccins antigonococciques préparés avec de vieilles cultures (15 jours et plus), nous préférons cependant employer des cultures récentes (48 heures à 72 heures.)

(1) ARLOING et LANGERON. *Sciété de Biologie*, n° 88, p. 220-221, 1923.

L'Institut Pasteur emploie, pour le gonocoque, des cultures de 48 heures seulement.

9° Germes associés.

Faut-il préférer les vaccins polymicrobiens aux vaccins purement antigonococciques ?

Certes non, en ce qui concerne le stock-vaccin, car *le fait de préparer un vaccin pur constitue pour nous une garantie* que l'on ne peut avoir avec les vaccins polymicrobiens.

Un autre inconvénient est que les vaccins dits à germes associés renferment des microbes tels que le staphylocoque ou le bacille pseudo-diphtérique, qui nécessitent un chauffage très supérieur à celui qui est nécessaire pour tuer le gonocoque. Donc l'addition d'autres microbes altère la valeur antigène des gonocoques.

Nous ne nions cependant pas l'efficacité de certains vaccins polymicrobiens, mais nous préférons préparer, sous le nom de vaccin antigonococcique, un vaccin dont la spécificité permet de s'adresser à toutes les manifestations gonococciques et dont la *pureté* constitue le critérium justifiant l'innocuité de son emploi.

B. — Technique de la préparation du stock-vaccin antigonococcique.

Cette technique comprend différents temps :

- 1° L'ensemencement ;
- 2° La récolte ;
- 3° La dilution et la numération des microbes ;
- 4° La mise en ampoules ;
- 5° Le chauffage.

Tous ces temps, que nous allons décrire successivement, doivent s'accompagner *d'épreuves de contrôle*, destinées à assurer la pureté et la stérilité du vaccin.

1° Ensemencement.

Cette opération se fait de préférence dans une *salle spéciale d'ensemencement*, pour éviter autant que possible les contaminations, les portes et les fenêtres étant hermétiquement fermées et les joints bouchés au moyen de linges humides ; le personnel est réduit au strict minimum : deux personnes exécutant les manipulations sont nécessaires et suffisantes.

La technique est d'ailleurs d'autant plus parfaite qu'on a à sa disposition un personnel expérimenté, ayant l'habitude de l'asepsie.

L'ensemencement comprend lui-même plusieurs temps :

a) On utilise de gros tubes (diamètre : 25 mm.) de gélose ascite ou de gélose foie de cheval inclinée, ensemencés 48 heures ou 72 heures avant, le plus largement possible, chacun avec un gonocoque différent.

On a donc, dans un porte-tubes sorti de l'étuve au moment même de cette manipulation, 10 à 12 tubes de milieux solides recouverts chacun d'une culture de gonocoques de deux ou trois jours.

b) Dans chaque tube, la culture est émulsionnée à l'aide du contenu d'un petit tube de *bouillon ordinaire* (ou de bouillon ascite) au moyen d'une pipette à boule préalablement flambée avec soin (1).

(1) Il est bon d'utiliser, pour flamber les pipettes et les gros tubes, un bec donnant une large flamme, tel que le *bec Meker*.

Une pipette est nécessaire pour chaque tube utilisé.

L'émulsion est aspirée dans la pipette à boule.

c) On a préparé *plusieurs jours à l'avance* (1) un certain nombre de *boîtes de Roux ou de Jouan*, qui ont été coulées avec de la gélose ascite ou de la gélose foie (70 cc. de milieu au minimum) ; ces boîtes ont été laissées au moins 24 heures à l'étuve comme contrôle et sont soigneusement examinées avant l'emploi pour s'assurer de leur stérilité.

Il faut autant de boîtes qu'il y a de souches de gonocoques utilisées, dix à douze par exemple.

A l'aide de la pipette remplie d'émulsion, on ensemeence une boîte dont l'orifice du goulot a été soigneusement flambé par un aide qui présente cette boîte à l'opérateur ayant la pipette à la bouche.

Pendant l'introduction de la pipette dans la boîte, cet aide replace le bouchon d'ouate devant l'orifice de la boîte, de façon à réduire les risques de contamination.

Puis l'ensemencement étant terminé, la pipette est retirée, et la boîte bouchée avec le coton flambé, puis recouvert d'un capuchon de caoutchouc ou de métal.

L'aide agite légèrement la boîte de façon à ce que l'émulsion imprègne bien toute la surface du milieu.

On procède de même pour ensemeencer chacune des boîtes. Puis, l'opération terminée, on les porte à l'étuve, en ayant soin de les placer de telle façon que la surface ensemeencée soit en haut, ceci pendant 24 heures ; après quoi on retourne les boîtes et on les agite légèrement pour faire une nouvelle imprégnation du milieu, puis on les laisse, pendant les 24

(1) Nous répétons que les milieux préparés depuis dix ou quinze jours donnent des cultures plus abondantes que les milieux fraîchement préparés.

heures suivantes, la surface ensemencée en bas, ce qui fait en tout 48 heures d'étuve.

2° Récolte.

Elle se fait dans la même salle que l'ensemencement et en prenant les mêmes précautions.

On a à sa disposition un certain nombre de gros tubes contenant environ 30 cc. d'eau physiologique stérile.

Avec de grosses pipettes à boule (une par boîte), on aspire le contenu d'un tube d'eau salée et on l'insuffle dans les boîtes présentées débouchées l'une après l'autre, par l'aide qui prend les mêmes soins d'asepsie que pour l'ensemencement.

On lave ainsi la surface de chaque boîte avec une certaine quantité d'eau salée (30 cc. en moyenne), l'aide la bouche soigneusement et l'agite plus ou moins longtemps, jusqu'à ce que la culture soit complètement détachée de la surface nutritive.

Comme on le voit, il est inutile et même nuisible de râcler la gélose avec un instrument quelconque.

L'émulsion obtenue est aspirée avec la même pipette à boule et refoulée dans le gros tube qui contenait l'eau physiologique.

A la fin de cette opération, on procède à la première épreuve de contrôle que nous appelons *contrôle de pureté* (ou du microbe à l'état vivant) en ensemencant la petite quantité d'émulsion qui reste dans la pipette dans un tube de bouillon ordinaire et sur un tube de gélose ordinaire. Ces deux tubes (pour chaque échantillon de gonocoque) sont placés à l'étuve pendant 24 heures et doivent rester

stériles si le gonocoque n'a pas été contaminé par un autre microbe.

Si cette épreuve décèle une contamination (staphylocoque, bacillus subtilis), ce qui est assez fréquent, malgré les précautions prises, l'émulsion correspondante est purement et simplement jetée.

Les émulsions, ainsi contrôlées, sont mélangées dans une allonge stérile; ou, si le mélange n'est pas fait 24 heures après l'obtention des émulsions, il est préférable de sceller au chalumeau les tubes qui peuvent être conservés.

Après le mélange des émulsions, on procède à un nouveau contrôle.

3° Dilution et numération.

L'émulsion mère (formée des émulsions des dix ou douze gonocoques employés) est diluée par addition d'eau physiologique jusqu'à ce que l'opacité, appréciée dans un petit tube ayant le diamètre d'une ampoule, soit semblable à celle d'un test établi par exemple à quatre milliards de microbes par centimètre cube.

Après cette dilution, un nouveau contrôle est encore nécessaire.

La concentration du vaccin est donc appréciée par la *méthode diaphanoscopique* ou *diaphanométrique* à l'aide d'**opacimètres**.

Ces *opacimètres* sont constitués par une série de tubes, du diamètre des ampoules utilisées, contenant des émulsions de concentration croissante, par exemple :

1^{er} tube : 500 millions par centimètre cube.

2^e — : 1 milliard — —

3^e — : 2 — — —

4 ^e tube :	3	milliards	par	centimètre	cube.
5 ^e — :	4	—	—	—	—
6 ^e — :	5	—	—	—	—
7 ^e — :	6	—	—	—	—
8 ^e — :	7	—	—	—	—

C'est une méthode analogue à celle qui consiste à apprécier la teneur en albumine du liquide céphalo-rachidien au moyen de l'échelle diaphanoscopique de Mestrezat.

Comment établit-on ces tests ?

Cette question nous amène à parler de l'évaluation quantitative des bactéries d'une émulsion microbienne. Elle peut se faire par diverses méthodes :

a) *Poids d'un culot de centrifugation lavé et séché.* — C'est la méthode de la pesée, utilisée par DEMONCHY, qui est arrivé aux résultats suivants : un poids de 0 gr. 10 correspond à 200 milliards de gonocoques. Avec son procédé (ensemencement sur gélose aminée et récolte après 24 heures), il admet que la récolte est en moyenne de 0 gr. 02 par tube de 15 cm. et de 0 gr. 45 par boîte de Jouan, soit 40 milliards de gonocoques par tube et 900 milliards par boîte.

b) *Numération indirecte par rapport à une émulsion d'hématies connue.* — Ce fut la première méthode, utilisée par WRIGHT et ses élèves (voir vaccin de Wright).

C'est un procédé qui a été abandonné en raison de l'extrême difficulté qu'il y a de mélanger intimement une émulsion d'hématies avec une émulsion microbienne.

Cette méthode expose donc à des causes d'erreur assez importantes.

c) *Numération directe des microbes renfermés dans un volume connu d'émulsion.* — C'est le procédé auquel nous donnons la préférence, bien que, d'après VLÈS, la méthode de la pesée soit la plus sûre.

Mais cette numération ne doit pas être faite, selon l'habitude courante, avec un *hématimètre* : la numération à l'aide des hématimètres est mauvaise (SALIMBENI), car les microbes, beaucoup plus petits que les hématies (1), se superposent en formant plusieurs couches réparties sur la hauteur trop grande de la cellule et on les compte sur plusieurs épaisseurs.

Il faut se servir de *cellules compte-microbes* spéciales, dont la hauteur est très réduite : à l'Institut Bactériologique de Lyon, nous employons une cellule compte-microbes que nous avons fait construire spécialement à Paris, par CLOUP, sur le modèle de celles utilisées à l'Institut Pasteur de Paris par PETTIT et SALIMBENI (voir fig. page 149). Le quadrillage est celui de l'hématimètre de Thoma-Zeiss : chaque carré a $1/20^{\circ}$ de millimètre de côté, soit une surface de $1/400^{\circ}$ de millimètre carré. La hauteur de la cellule est de $0^{\text{mm}}02$ ou $2/100^{\circ}$ de millimètre. Le volume est donc de :

$$\frac{2}{100} \times \frac{1}{400} = \frac{1}{20.000} \text{ de mm}^3.$$

Pour la numération, la formule à employer est la suivante : on prend la moyenne du nombre de microbes trouvés dans plusieurs carrés et on multiplie par 20.000 pour avoir le nombre total au millimètre cube.

(1) Rappelons que le gonocoque a environ 1μ de longueur sur $0 \mu 4$ à $0 \mu 8$ de largeur, alors que les globules rouges ont un diamètre de 7μ environ.

Autrement dit, quand on trouve 1 microbe par carré, cela correspond à 20 millions par centimètre cube (1).

Les tests dont nous avons parlé plus haut peuvent être établis à l'aide de bactéries faciles à compter, telles le bacille d'Eberth ou le staphylocoque.

La numération sera facilitée en se servant pour les dilutions d'eau physiologique faiblement colorée par quelques gouttes de fuschine, par exemple. Ou bien, on pourra se contenter de diaphragmer fortement, de façon à ce que les microbes apparaissent réfringents.



CELLULE COMPTE-MICROBES (grandeur naturelle).

Comme on emploie actuellement des vaccins constitués par de très fortes émulsions contenant de 2 à 6 milliards de germes par centimètre cube, il faut faire d'emblée une dilution assez forte pour qu'il n'y ait pas trop de microbes par carré. Supposons, par exemple, que nous voulions obtenir une émulsion contenant 4 milliards de microbes par centimètre cube : nous ferons une première dilution à $1/20^e$ (qui doit correspondre à 10 microbes par carré), puis une seconde à $1/40^e$ (5 microbes par carré), et une troisième à $1/100^e$ (2 microbes par carré).

(1) Nous faisons remarquer que la cellule dont nous nous servons ne mesure que 0 mm 02 de hauteur; on pourrait utiliser également une cellule qui n'aurait que 0 mm 01.

En comptant ainsi plusieurs dilutions de la même émulsion à des taux successivement croissants, on limite considérablement les causes d'erreur et on peut préparer des tests auxquels on pourra accorder la plus grande confiance.

4° Mise en ampoules.

Après un nouveau contrôle, le vaccin est réparti dans des ampoules à la dose de 2 centimètres cubes par ampoule.

On se sert pour cette opération d'appareils distributeurs spéciaux sur les détails desquels nous n'insisterons pas. Nous avons fait construire par la maison Leune, de Paris, un appareil distributeur formé d'une allonge tubulée contenant 800 centimètres cubes de vaccin et permettant, au moyen d'une pédale manœuvrée par le pied, de répartir facilement le vaccin dans les ampoules au moyen d'une grosse aiguille en platine, préalablement flambée et protégée par une petite cloche en verre.

Il va sans dire que, pour cette mise en ampoules, l'opérateur doit encore s'entourer des plus grandes précautions d'asepsie : un petit bec Bunsen, placé à portée de sa main, lui permet de flamber l'extrémité de chaque ampoule avant son remplissage.

On doit rejeter, pour la mise en ampoules des vaccins, la méthode de la cloche à vide qui est employée pour le remplissage des ampoules de produits pharmaceutiques, et qui expose à des contaminations dont on ne peut se débarrasser pour les vaccins qui ne sont stérilisés que par une température relativement basse.

Les ampoules, une fois remplies, sont scellées au chalumeau ou à la flamme d'une petit bec Bunsen.

5° Chauffage.

Les ampoules remplies et scellées sont placées dans des paniers en treillage de cuivre ou dans des sacs de toile et placées dans des bains-marie réglés à 55° (pour le gonocoque).

Nous rappelons qu'à l'Institut Pasteur le chauffage est systématiquement d'une heure, quel que soit le vaccin.

Pour le vaccin antigonococcique, nous avons l'habitude, à l'Institut Bactériologique de Lyon, de ne pas dépasser un quart d'heure.

6° Contrôle de stérilité (ou de stérilisation).

En plus du contrôle de pureté, qui consiste à ensemercer le contenu de plusieurs ampoules dans des tubes de bouillon ordinaire et sur des tubes de gélose ordinaire, qui sont examinés après 24 heures d'étuve et qui doivent rester stériles si l'on a évité les contaminations, il faut faire, après la stérilisation, un autre *contrôle*, dit de *stérilité*, pour s'assurer de la mort du microbe chauffé : il suffit d'ensemencer le vaccin sur des tubes de gélose-ascite qui seront observés après 24 et 48 heures d'étuve.

7° Les ampoules sont ultérieurement réparties en boîtes de 6 ou 12 : une étiquette collée sur chaque ampoule indique la concentration microbienne ; la limite d'utilisation du vaccin (un an après sa préparation) est inscrite sur chaque boîte.

Une notice explicative indiquant le mode d'emploi est jointe à chaque boîte.

II. — AUTO-VACCINS.

Le chapitre relatif à la préparation des auto-vaccins sera court, car nous avons longuement décrit plus haut la technique de l'*isolement du gonocoque*, qui constitue le temps le plus délicat de cette préparation. Rappelons que l'on s'adresse soit à l'ensemencement de l'exsudat d'une urétrite aiguë ou chronique, soit à la spermo-culture ; exceptionnellement on pourra préparer un auto-vaccin en partant d'une hémoculture, du liquide d'une hydarthrose ou du pus d'une arthrite, recueillis par ponction aseptique et ensemencés immédiatement ; chez la femme, le prélèvement se fait à l'aide d'une ôse de platine introduite à l'intérieur du col de l'utérus, en ayant soin de ne pas toucher la paroi vaginale, ou mieux en s'adressant à l'exsudat urétral.

Nous avons vu les difficultés de la culture du gonocoque et il est bien évident que les auto-vaccins ne peuvent être préparés que dans des centres pourvus de laboratoires de bactériologie et par des bactériologistes bien au courant de la technique. La préparation d'un auto-vaccin antigonococcique n'est donc pas toujours possible, et quelquefois, même en se plaçant dans les meilleures conditions, on a des échecs.

Quoi qu'il en soit, avec les techniques de culture que nous avons maintenant et qui iront certainement en se perfectionnant, l'auto-vaccination peut être employée dans un certain nombre de cas et donne certainement des résultats supérieurs à la stock-vaccination.

L'auto-vaccin est le vaccin le plus séduisant, car il renferme le gonocoque qui cause l'infection, tandis que, quand

on emploie un stock-vaccin, on ne sait jamais s'il renferme la race du gonocoque incriminé.

Toutefois, outre les difficultés inhérentes à la préparation des auto-vaccins, ces derniers ont encore un inconvénient : c'est la *perte de temps* que nécessite leur préparation : pour isoler le gonocoque et l'avoir en culture abondante, il faut plusieurs jours, quelquefois 8 à 10 jours, et pendant ce temps le malade reste sans traitement. Il est vrai que certains auteurs, et en particulier GRIMBERT, recommandent, pour obvier à cet inconvénient, la vaccination en deux temps, qui consiste à traiter le malade par un stock-vaccin, puis par un auto-vaccin lorsque ce dernier a été préparé.

Une autre question, sur laquelle les auteurs ont maintes fois attiré l'attention, en particulier au dernier Congrès d'Urologie, est de savoir si l'on doit se préoccuper des « germes associés ». Nous avons vu, au cours de la préparation du stock-vaccin, que nous éliminions systématiquement les microbes associés dans leur préparation.

Pour les auto-vaccins, la question est un peu différente, car on s'adresse à des cas extrêmement disparates : par exemple, dans la blennorragie aiguë, on admet sans conteste que le gonocoque est le seul responsable, du moins au début : on s'efforcera donc, dans ce cas, de préparer un vaccin antigonococcique pur ; au contraire, dans l'urétrite chronique et ses complications, on a souvent affaire à une infection secondaire entretenue par les germes associés au gonocoque : il sera donc logique de préparer un vaccin polymicrobien renfermant à la fois le gonocoque et les microbes d'association.

Il faut cependant toujours avoir présent à l'esprit que

le gonocoque a été le point de départ des accidents observés, et ne pas se laisser influencer par la facilité avec laquelle cultivent les microbes dits associés ; en un mot, le vaccin polymicrobien devra toujours renfermer une assez grande quantité de gonocoques, même dans le cas où les colonies de ce microbe seront peu abondantes.

Nous préparons donc deux sortes d'auto-vaccins :

1° Les auto-vaccins antigonococciques purs ;

2° Les auto-vaccins polymicrobiens (gonocoques + microbes associés).

Parmi ces microbes associés, les plus fréquents sont le *staphylocoque* et le *bacille pseudo-diphtérique*, en troisième lieu l'*entérocoque*. Le *synocoque*, qui entre dans la composition du vaccin de Nicolle et Blaizot, dont parle également Ferrari pour la préparation de ses auto-vaccins, ne nous paraît être qu'une variété de *staphylocoque*, tant par son aspect morphologique que par ses caractères cultureux.

Si nous voulons maintenant donner un exemple de la composition de nos auto-vaccins polymicrobiens (voir Partie Clinique), nous ferons remarquer que nous adoptons une concentration microbienne totale de 4 milliards environ par centimètre cube et que nous ne perdons jamais de vue le rôle joué par le gonocoque ; exemple :

Gonocoques	1 milliard
Staphylocoques	3 milliards

par centimètre cube (auto-vaccin pour urétrite chronique).

Comme les stock-vaccins, les auto-vaccins que nous préparons sont des *vaccins aqueux et chauffés*.

Nous éliminons les vaccins additionnés d'antiseptiques pour les raisons exposées plus haut.

La technique de préparation est simple : le gonocoque, isolé sur gélose au sang, est repiqué sur plusieurs tubes de milieux solides dépourvus de sang : gélose ascite, gélose aminée ou gélose-foie, de telle façon que l'on ait des cultures suffisamment abondantes.

Il faut employer habituellement des cultures de 48 heures.

L'émulsion se fait directement dans les tubes, au moyen d'une pipette de Roux dont l'extrémité a été légèrement coudée pour ne pas écorcher la surface de la gélose.

L'eau physiologique destinée à l'émulsion a été prélevée dans un gros tube renfermant 30 centimètres cubes.

L'émulsion obtenue dans chaque tube par *raclage* de la culture à l'aide de l'extrémité de la pipette est recueillie dans ce gros tube d'eau salée jusqu'à ce que l'on obtienne une opacité que l'on apprécie par comparaison avec un test établi à 4 milliards par exemple.

Avec un peu de pratique, et bien que les colonies de gonocoques soient visqueuses, on obtient assez facilement des émulsions homogènes et ne contenant aucune particule de gélose.

Si l'on ajoute au vaccin les microbes associés, on peut, quand on est pressé, faire une seule émulsion avec le gonocoque et les autres microbes, mais il est préférable d'avoir des cultures séparées du gonocoque et de son ou ses associés, et de les recueillir dans deux tubes différents.

Cette méthode de la *récolte séparée du gonocoque et des microbes associés*, outre qu'elle permet l'identification de ces microbes, a pour but de conserver au vaccin ses propriétés antigènes, car le chauffage du gonocoque sera fait

à une température inférieure et pendant un temps plus court que celui des autres microbes.

Il faut se souvenir, dans la préparation des vaccins, de la nécessité de chauffer les microbes à la *température mortelle minima*.

Pour la *mise en ampoules*, nous nous servons, à l'Institut Bactériologique, de *burettes de Mohr*, montées de telle façon qu'il n'existe aucun ajustage en caoutchouc (l'extrémité inférieure rodée est munie d'un embout de seringue et d'une aiguille en platine de large calibre) et stérilisées à l'autoclave avec un papier protégeant les deux extrémités.

Chaque auto-vaccin nécessite l'emploi d'une burette ainsi préparée.

La graduation de la burette permet de répartir 2 centimètres cubes de vaccin dans chaque ampoule.

Nous préparons habituellement 12 ampoules de 2 centimètres cubes, quelquefois 24 (deux séries sont souvent nécessaires pour obtenir la guérison des manifestations blennorragiques chroniques).

Après la *mise en ampoules*, il faut naturellement s'assurer, par un *contrôle*, de la stérilisation. Ce contrôle se fera en ensemençant une partie du contenu d'une ampoule dans un tube de bouillon ascite et sur un tube de gélose ascite, et dans un tube de bouillon ordinaire.

Certains auteurs, comme FERRARI, préparent des ampoules séparées de gonocoques et de germes associés.

CHAPITRE VIII

Mode d'emploi des vaccins Réactions vaccinales

I. — MODE D'EMPLOI DES VACCINS.

1° Voie d'introduction.

Nous avons éliminé systématiquement de notre étude les vaccins administrés par voie buccale, par voie urétrale (méthode de BRUSCHETTINI) ou par voie cutanée, considérant ces méthodes comme inefficaces ou non encore au point. Nous n'avons eu en vue que les vaccins injectables, le but de la vaccinothérapie étant d'introduire l'antigène dans la circulation du malade.

Quoique préconisées par WRIGHT, nous rejetons les injections intra-veineuses, qui donnent lieu à des réactions beaucoup trop violentes et qui peuvent avoir de graves inconvénients.

La voie intra-musculaire est-elle préférable à la voie hypodermique ? Elle est recommandée par CH. NICOLLE

pour l'emploi de son vaccin. Pour notre part, après avoir employé et comparé à plusieurs reprises ces deux voies d'introduction, nous donnons la préférence à la *voie sous-cutanée*, qui nous paraît mieux supportée : elle ne donne pas lieu à cette sensation de tension profonde extrêmement pénible accusée par les malades ayant subi des injections intra-musculaires, la réaction locale est moins douloureuse.

Cette voie hypodermique étant adoptée, dans quelles régions doit-on faire de préférence les injections ? Nous estimons que le minimum de douleur et de gêne pour le malade est obtenu en pratiquant les injections dans la région des *flancs* ou la *région interscapulaire*, en dedans du bord interne de l'omoplate. *Il ne faut pas malaxer la région injectée.*

Y a-t-il intérêt, ainsi que le recommandent quelques auteurs, dans certaines complications de la blennorragie, à faire les injections au voisinage de la lésion, par exemple, dans les arthrites, obtient-on de meilleurs résultats en injectant le vaccin à proximité de l'articulation malade ? Nous ne le croyons pas et nous évitons, au contraire, cette technique qui a l'inconvénient de superposer la réaction locale au foyer douloureux.

En résumé, les injections seront sous-cutanées (la voie intra-musculaire étant plus douloureuse), avec, comme lieux d'élection, la région du flanc ou la région scapulaire.

2° Doses des injections et réinjections.

Nous avons vu plus haut que la théorie de WRIGHT, basée sur la méthode opsonisante, était actuellement abandonnée : on ne doit pas tenir compte de la phase négative.

Il faut se baser, pour les doses à administrer et les réinjections, sur les phénomènes cliniques exclusivement, c'est-à-dire attendre que la réaction vaccinale ait disparu pour pratiquer une nouvelle injection.

Les réactions vaccinales ne dépassant qu'exceptionnellement 24 heures, on peut donc pratiquer les injections tous les deux jours sans inconvénient.

Les doses de vaccin doivent-elles être d'autant plus faibles que l'affection est plus aiguë, ainsi que l'admet WRIGHT ? Nous ne le croyons pas, tout en estimant que dans les cas aigus il faille être plus prudent, et nous avons adopté la technique des injections à doses progressivement croissantes :

1 ^{re} injection		:	0 cc. 5 ;
2 ^e	—	:	1 cc. ;
3 ^e	—	:	1 cc. 5 ;
4 ^e	— et suivantes.....	:	2 cc. ;

une injection tous les deux jours.

Le nombre des injections peut-il être fixé approximativement ? Non, car le traitement varie avec l'affection : tel cas guérit en 4 ou 5 injections, tel autre nécessite deux séries de 12 piqûres, et si la guérison n'est pas obtenue, après une période de repos d'une quinzaine de jours, on recommencera une nouvelle série d'injections.

II. — REACTIONS VACCINALES.

L'emploi du vaccin est généralement suivi de diverses réactions : elles sont très variables d'un sujet à l'autre, ne présentent pas le plus souvent de gravité, sont de courte

durée et ne créent qu'exceptionnellement de contre-indications à la méthode.

Ces réactions, qui sont habituellement plus marquées à la suite des deux ou trois premières injections, commencent de 6 à 12 heures après l'injection, soit le soir même de la piqûre si celle-ci a été pratiquée le matin, elles ne durent pas très longtemps et habituellement le lendemain matin ont à peu près complètement disparu (il faut en excepter toutefois certaines réactions locales qui peuvent parfois durer plusieurs jours).

La réaction humorale se traduisant par une baisse de l'indice opsonique, et le choc colloïdal dû aux albumines microbiennes étant mis à part, il existe *trois sortes de réactions vaccinales* :

1° Réaction locale.

Elle consiste en l'apparition, au niveau de la région piquée, d'une zone érythémateuse plus ou moins étendue et d'un œdème du tissu cellulaire sous-cutané variable ; cette tuméfaction locale s'accompagne d'hyperthermie locale et de *douleur*, surtout nette à la pression : certains malades la comparent à la sensation d'un « coup de poing » qu'ils auraient reçu au niveau de la région injectée.

Nous avons vu plus haut que cette *lésion locale* ne paraissait pas jouer un rôle dans la production des anticorps (LEVADITI et BANU). Cette réaction locale disparaît assez rapidement, mais persiste parfois quelques jours. C'est pourquoi il est bon, lorsqu'on pratique l'injection suivante, de changer de côté.

Avec les hydro-vaccins que nous préconisons, nous

n'avons jamais vu survenir d'abcès au lieu injecté, contrairement à ce qui se passe avec les lipo-vaccins.

En cas de réaction locale particulièrement vive, on peut calmer la douleur par l'emploi de compresses chaudes.

2° Réaction générale.

Elle se traduit par une ascension thermique plus ou moins élevée (38° à 39°), avec sueurs, courbature, malaise général, légère agitation, insomnie, céphalalgie, plus rarement état nauséeux. Le plus souvent, elle se borne à un peu de fièvre le soir de l'injection.

Elle ne dure pas longtemps, 12 heures au maximum, et le lendemain la température est normale. Certains sujets présentent une réaction générale, d'autres une réaction locale, ou tantôt l'une, tantôt l'autre, et il semble y avoir un antagonisme entre les deux.

Nous n'avons jamais observé la crise urinaire signalée par certains auteurs, pas plus que le choc vaccinal de MÉRY et HALLÉ, qui n'a guère été observé qu'après les injections de vaccin antityphique.

Enfin l'on ne voit pas, après les injections de vaccin, d'accidents analogues aux accidents sériques (urticaire, etc.) ou anaphylactiques, comme après les injections de sérum. On peut donc sans crainte recommencer un traitement vaccinal chez un malade ayant été vacciné plusieurs mois ou plusieurs années auparavant.

La réaction générale sera réduite au minimum en faisant prendre au malade un cachet d'*aspirine* ou de quinine (0 gr. 50) le soir de l'injection.

3° Réaction focale.

C'est la réaction en foyer, ou au niveau de la lésion (réaction lésionnelle). Elle consiste en une aggravation passagère de l'état local, en l'exagération des symptômes au niveau des organes lésés, les malades accusant habituellement « un travail » au siège même du mal : par exemple, dans les urétrites, il se produit une recrudescence de l'écoulement avec apparition de nombreux filaments dans les urines ; dans les endo-cervicites, il y a un accroissement passager des sécrétions utérines ; dans les arthrites, une douleur plus vive au niveau de l'article lésé, parfois même la douleur réapparaît pendant quelque temps dans des articulations qu'elle avait abandonnées.

Cette réaction focale correspond à la phase négative de WRIGHT ; on ne peut mieux la comparer qu'à la *réaction d'Herxheimer* qui survient après les injections d'arséno-benzènes chez les sujets ayant une syphilis secondaire par exemple (accentuation de la roséole, etc.).

Ces réactions, nous le répétons, sont très variables suivant les sujets, dépassent rarement 24 ou 48 heures, et font place à une sensation de détente générale et locale.

Y a-t-il une corrélation entre l'importance de la réaction et l'effet du vaccin ? C'est une question discutée : les uns, avec LE MOIGNIC, SÉZARY et DEMONCHY, disent qu'« il faut rechercher une réaction générale au moins légère pour obtenir de bons effets thérapeutiques », les autres, avec CH. NICOLLE et BLAIZOT, admettent qu'il faut éviter la réaction toujours nuisible sinon dangereuse.

Pour notre part, nous croyons que l'action thérapeutique du vaccin est indépendante de la réaction ; cette dernière

est malheureusement fréquente avec les vaccins que nous préconisons.

Ces réactions sont-elles d'ordre spécifique, c'est-à-dire ne se produisent-elles que chez les malades atteints de gonococcie et peut-on les utiliser pour le diagnostic étiologique ? Les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point : BONNAMOUR et TERRISSE écrivent : « La réaction focale que nous avons signalée au niveau des articulations malades à la suite des injections de vaccin nous semble devoir être importante à noter comme signe diagnostique de la nature gonococcique de l'affection, surtout dans les cas aigus ». DUJOL, dans sa thèse, dit qu'il n'est pas très fixé sur la valeur des réactions au point de vue diagnostic. Personnellement nous pensons que ces réactions n'ont aucune valeur diagnostique.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

Ayant passé en revue, dans le chapitre II de la première partie, l'action thérapeutique des différents vaccins sur la gonococcie et ses principales complications, nous nous bornerons, dans cette deuxième partie de notre travail, à étudier surtout l'action des vaccins antigonococciques qui nous paraissent actuellement le mieux au point : stock-vaccins de l'Institut Pasteur de Paris ou de l'Institut Bactériologique de Lyon et auto-vaccins renfermant une quantité appréciable de gonocoques. Toutefois, pour certaines complications (manifestations gynécologiques, ophtalmologiques, gonococcémie), où l'emploi de tels vaccins n'a été fait qu'exceptionnellement, nous ferons un rapide historique de la question, en signalant les vaccins employés, quels qu'ils aient été.

Nous étudierons successivement la vaccinothérapie (réservant à ce mot le sens de *bactériothérapie spécifique*) dans la blennorrhagie aiguë et chronique de l'homme, leurs

complications locales, la blennorrhagie féminine et les affections gynécologiques, enfin les autres complications, locales ou à distance (ophtalmologiques, articulaires, septicémies).

Nous apporterons les résultats des autres auteurs et un certain nombre d'observations personnelles ou inédites.

CHAPITRE PREMIER

Vaccinothérapie de l'urétrite gonococcique aiguë de l'Homme

Jusqu'à ces dernières années, il était classique de dire que les vaccins étaient inefficaces dans la blennorragie aiguë. La plupart des auteurs n'avaient eu que des échecs, en employant le vaccin, combiné ou non aux lavages, dans les formes aiguës de l'urétrite gonococcique.

Il semble cependant qu'actuellement, avec les vaccins puissants dont nous disposons, on puisse obtenir quelquefois des résultats favorables dans le traitement de cette affection, ou tout au moins en abrégier la durée et prévenir les complications.

Certes, cette méthode de traitement n'est pas encore au point, mais on ne doit pas la rejeter à *priori* et il est permis d'espérer que, dans un avenir plus ou moins prochain, les résultats seront supérieurs à ceux qui ont été enregistrés jusqu'à présent.

Nous n'avons nullement l'intention de vouloir détrôner le traitement classique de la blennorragie aiguë, qui consiste dans l'emploi des grands lavages appliqués dès le début,

suivant la méthode de JANET, mais nous devons porter nos efforts à associer à ce traitement classique un traitement adjuvant capable d'écourter la durée de la maladie ou de la guérir si les grands lavages seuls sont restés inefficaces.

Quelle doit être la règle suivie dans la conduite du traitement de la blennorrhagie aiguë envisagé dans ce sens ?

Est-on autorisé à se passer de grands lavages et à faire exclusivement un traitement par le vaccin ? Nous ne le croyons pas.

Faut-il d'emblée, dans tous les cas, associer la vaccinothérapie aux grands lavages ? Nous ne le croyons pas non plus.

Nous estimons que la vaccinothérapie doit être employée, soit à la fin du traitement par les lavages, quand ceux-ci à eux seuls ne suffisent pas à guérir le malade, soit, moins souvent, associée aux lavages à la période d'état de l'affection, pour en diminuer la durée et éviter les complications.

Faut-il s'adresser au stock-vaccin ou à l'auto-vaccin ?

Malgré les difficultés et la perte de temps qui sont liées à la préparation des auto-vaccins, nous sommes persuadés de leur plus grande efficacité. Mais leur préparation n'étant pas toujours possible, on est souvent obligé de recourir à un stock-vaccin. Nous aurons donc en vue ces deux modes de traitement.

1° STOCK-VACCINS.

JANET (1) a le premier apporté quelques résultats heureux par l'emploi du stock-vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur.

(1) JANET, *Société Française d'Urologie*, 14 mars 1921.

Il propose trois méthodes de traitement, selon que l'on emploie le vaccin seul, ou bien qu'on l'associe aux lavages dès le début de la blennorragie ou seulement à la fin, lorsque les lavages sont insuffisants à eux seuls à amener la guérison. Nous étudierons donc ces trois procédés :

a) **Vaccinothérapie sans lavages.**

Une première catégorie de malades a été traitée par le vaccin à l'exclusion de tout lavage ; cette technique a donné à JANET 3 guérisons sur 9 cas ; dans les 6 autres cas, il dut terminer le traitement par des lavages.

Voici ses trois observations favorables.

OBSERVATION I

Deuxième blennorragie de 30 heures, antérieure, trop aiguë pour tenter le traitement abortif.

Jusqu'à la cinquième injection, écoulement énorme, verdâtre. A la sixième, diminution considérable de l'écoulement et, trois jours après, guérison. Urine claire, avec un gros filament, sans gonocoques. Preuve de bière négative. Cette guérison a été obtenue par une seule série de piqûres (six), sans lavages, en douze jours.

OBSERVATION II

Deuxième blennorragie de quatre jours, déjà totale, assez aiguë. Il est traité par deux séries de vaccins, sans lavages ; au quatrième vaccin de la deuxième série, l'écoulement disparaît ; on termine la série, la guérison est vérifiée et se maintient depuis la fin de décembre.

OBSERVATION III

Quatrième blennorragie de trois semaines, antérieure, soignée jusqu'ici par urotropine et bleu de méthylène. Au cinquième vac-

cin l'écoulement diminue franchement, au huitième il disparaît presque, mais il reste de très rares gonocoques. Je fais trois lavages antérieurs de permanganate ; puis, après un intervalle de 48 heures, je cesse tout traitement ; la guérison se vérifie et se maintient depuis le 3 janvier.

Comme on le voit, cette troisième observation n'est pas un cas de traitement par vaccin seul, car il a fallu trois grands lavages, à la fin du traitement, pour amener la guérison.

Donc, cette première statistique de JANET ne donne que *2 succès sur 9 cas*.

BILGER, dans sa thèse, mentionne un succès apparent, malheureusement non suivi : un malade éprouvait les plus grandes difficultés à faire ses lavages en raison d'un phimosis très serré : après 4 injections de vaccin Pasteur, l'écoulement disparut complètement, mais le malade se croyant guéri n'est pas revenu et cette observation n'est pas absolument probante.

Comme on le voit, la vaccination pure, à l'exclusion de tout lavage, n'a presque pas été utilisée dans le traitement de l'urétrite aiguë ; c'est dire que tous les auteurs accordent une bien plus grande confiance aux lavages.

Au dernier Congrès d'Urologie (Paris, 1923), MINET et DEBAINS apportent surtout des résultats défavorables (5 échecs dans la thèse de MALTÊTE ; 6 échecs de LEBRETON avec apparition de complications : prostatite suppurée, épididymite, pyélonéphrite ; un échec de BONNET, de Nancy : une blennorragie ainsi traitée dura quatre mois) et, d'après leur propre expérience, ils concluent que, malgré les quelques cas de guérison signalés, il faut abandonner une telle méthode qui a l'inconvénient de laisser le malade baigner

dans le pus et qui n'empêche pas l'apparition des complications.

C'est pourquoi la plupart des urologistes considèrent l'association des lavages à la vaccinothérapie comme nécessaire, mais doit-on employer le vaccin dès le début de la maladie ou seulement à la fin, lorsque la guérison ne survient pas avec les lavages seuls ?

b) Vaccinothérapie combinée aux lavages dès le début de la blennorragie.

Cette méthode expose à des critiques qui viennent immédiatement à l'esprit : si on combine d'emblée la vaccinothérapie aux lavages, comment peut-on apprécier la part de guérison qui revient à l'une et à l'autre méthode ?

Sur quels éléments peut-on se baser pour se rendre compte de l'efficacité du vaccin ?

Ces éléments sont **la durée du traitement et le nombre des échecs** en comparant, d'une part, les *urétrites uniquement lavées* et, d'autre part, les *urétrites lavées-vaccinées*.

MARINGER, qui a, depuis plusieurs années, employé ce procédé, apporte les résultats suivants :

Sur une première statistique (1) de 20 cas de blennorragie aiguë, traités à la fois, et dès le début, par les lavages et la vaccinothérapie (stock-vaccin Demonchy), l'auteur n'a eu que 5 échecs, la guérison a donc été obtenue dans 75 pour cent des cas : dans la moitié des cas le gonocoque a disparu en moins de 11 jours, 3 cas seulement ont dépassé 20 jours.

Avec un autre stock-vaccin aqueux et chauffé à 100°, renfermant 5 milliards de gonocoques par centimètre cube

(1) MARINGER, *Congrès d'Urologie*, 1921.

et d'autres pyogènes en minime quantité, MARINGER (1) a eu trois échecs sur 8 cas aigus, la guérison, dans les autres cas étant survenue en 20 jours environ.

Enfin, dans sa dernière statistique (2) portant sur 15 cas aigus traités par un stock-vaccin préparé par BONNET (gonocoques : 5 milliards, streptocoques : 200 millions par cc.), il n'a eu qu'un seul échec ; dans les 14 autres cas, traités par huit à douze injections, le gonocoque a disparu à la sixième piqûre et la durée du traitement n'a été que de 12 à 24 jours.

Si l'on récapitule les résultats de MARINGER, portant sur 43 cas aigus, on trouve 34 guérisons, soit 79 pour cent.

JANET a peu employé cette deuxième méthode, ayant donné sa préférence à la suivante. Toutefois (3), il apporte six cas d'urétrite aiguë, traités par le stock-vaccin de l'Institut Pasteur en même temps que les lavages ; ses résultats sont moins heureux que ceux de MARINGER : un cas où le traitement a été interrompu à la quatrième injection par suite de la réaction prostatique (durée de la maladie : 34 jours) ; 2 échecs, dont 1 cas non guéri à deux mois et demie après deux séries de vaccin et 1 cas guéri seulement après trois mois vingt-deux jours, longtemps après la fin de la deuxième série de vaccin ; trois guérisons en 33 jours, 35 jours, 2 mois.

BILGER (4), rapporte 5 cas aigus traités par le stock-vaccin de l'Institut Pasteur, les lavages ayant précédé en général le vaccin de huit jours : 3 guérisons (avec deux séries de six piqûres), en un mois environ et deux échecs.

(1) MARINGER, *Association Française d'Urologie*, 1922.

(2) MARINGER, *Congrès d'Urologie*, 1923.

(3) JANET, *Société Française d'Urologie*, mars 1921.

(4) BILGER, *Thèse*, Strasbourg, 1923.

LAVENANT, dans sa statistique de 1921 à 1923, relate 6 cas traités à la période aiguë, du neuvième au quatorzième jour, par le stock-vaccin de l'Institut Pasteur : 6 guérisons survenues en 18, 22 et 23 jours (huit à dix injections).

GIROU, d'Aurillac, a traité des blennorragies aiguës par le vaccin de l'Institut Pasteur, combiné à des instillations urétrales de sels organiques d'argent à 1/20^e (deux ou trois fois par jour), et a obtenu « des succès constants et définitifs » en « 15 à 20 jours ».

Enfin ROUSSILLE, qui a étudié la vaccinothérapie anti-gonococcique dans l'armée, a traité 28 malades avec le stock-vaccin de l'Institut Pasteur et a obtenu la guérison en 29 jours environ. Pour cet auteur, la durée de l'écoulement, et par suite le séjour à l'hôpital des blennorragiens, est plus court quand on associe aux lavages la vaccinothérapie (dix jours de moins, en moyenne, que les malades lavés non vaccinés).

c) Vaccinothérapie employée à la fin des lavages, ou après échec de ceux-ci.

C'est la méthode qui semble actuellement réunir le plus de suffrages, la vaccinothérapie n'étant plus alors considérée que comme un traitement d'appoint, dont l'indication reste limitée aux cas ayant résisté aux lavages.

JANET (1), qui recommande ce troisième procédé, comme nettement supérieur au précédent, apporte neuf cas d'urétrites gonococciques rebelles aux lavages, vaccinés tardivement, avec six guérisons et trois échecs : dans les cas favorables, le traitement a duré trois semaines environ (4 cas.

(1) JANET, *Congrès d'Urologie*, 1923.

avec une seule série d'injections), les deux autres cas ont nécessité deux séries. Il conclut que « le vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur est le premier vaccin-stock qui manifeste une action incontestable sur l'écoulement urétral. »

BILGER a soigné neuf cas d'urétrites aiguës ou subaiguës par cette méthode. Ses résultats ont été : sept succès (28 à 30 jours après la première piqûre), deux échecs.

BONNET, de Nancy, a traité ainsi quatre cas par le vaccin Pasteur après échec des lavages : trois guérisons et un échec.

Comme on le voit, ces résultats autorisent l'emploi du stock-vaccin lorsque l'urétrite aiguë a résisté à la méthode des grands lavages de Janet.

2° AUTO-VACCINS.

Les résultats obtenus avec l'auto-vaccination sont-ils meilleurs ?

Il est difficile de répondre à cette question, les essais faits jusqu'à présent étant trop peu nombreux pour se prononcer.

MAILLE n'a employé que deux fois l'auto-vaccination, jointe aux lavages, dans la blennorragie aiguë, et a eu un échec (durée : trois mois) et une guérison en 33 jours.

NOGUÈS n'a constaté, avec les auto-vaccins, aucune action appréciable dans les cas aigus.

Par contre, STROMINGER a constaté, par l'emploi des auto-vaccins, la diminution de la durée du traitement par les lavages.

Les résultats de ces différents auteurs sont consignés dans le rapport du Congrès d'Urologie d'octobre 1923.

DEMONCHY (1), recommande l'auto-vaccinothérapie à doses massives dans les urétrites gonococciques aiguës.

« Quand on injecte de 80 à 200 milliards de gonocoques, « dit cet auteur, tantôt l'écoulement purulent, après une « recrudescence passagère, se transforme rapidement en « un suintement muqueux, abondant, et il suffit de cinq à « six lavages pour obtenir une guérison complète ; tantôt « l'écoulement diminue un peu, mais sans modification « d'aspect, et reprend abondant, dès qu'on cesse les lavages, quels qu'aient été la dose et le nombre des injections.

« Ainsi, dans certains cas, le vaccin semble avoir une « action réellement spécifique, très nette si l'on expérimente « avec de fortes doses. La guérison ne dépend pas du nombre des injections, *mais bien de la quantité d'antigène*, « et elle ne se produit généralement qu'après avoir atteint « ou dépassé 80 milliards (en moyenne 150 milliards).

« Dans d'autres cas, l'action favorable du vaccin paraît « moins spécifique : elle ne dépend plus de la quantité totale « injectée, mais seulement de la répétition des injections, « et encore faut-il que celles-ci provoquent une réaction « générale. »

L'auteur a eu des résultats constants chaque fois qu'il s'est adressé à des sujets présentant une première blennorragie.

Le traitement de l'urétrite blennorragique aiguë, par la méthode des auto-vaccins contenant de hautes doses (100 à 200 milliards), associée aux grands lavages, se réduirait à une durée d'une semaine.

DEMONCHY préconise les auto-vaccins aqueux (en eau physiologique, au sulfate de soude, au phosphate de soude,

(1) DEMONCHY, *Société de Biologie*, juin 1919 et *Presse Médicale*, septembre 1921.

au sulfate de magnésie) et chauffés (de 56° à 100°), obtenus en partant de cultures sur gélose aminée (voir plus haut).

Les injections sont faites dans le tissu cellulaire sous-cutané (à 5 cm. au-dessus et en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure), en ayant soin d'éviter le derme.

La dose à injecter doit être d'autant plus petite que les phénomènes congestifs sont plus marqués :

1 à 2 mgr. dans l'urétrite aiguë récente ;

1 à 2 cgr. dans l'urétrite subaiguë.

On suit l'évolution de la maladie en comptant, chaque jour, le nombre des phagocytes et le nombre des gonocoques par rapport à 100 leucocytes : les deux courbes ainsi obtenues doivent être parallèles et descendre après chaque injection. C'est cette numération qui sert de base aux doses pour les réinjections.

Telle est la technique de DEMONCHY, qui peut être employée au début, c'est-à-dire à la période des traitements locaux abortifs et qui a donné des succès à l'auteur.

« Voici un de nos malades, dit DEMONCHY, atteint d'un
« écoulement de deux jours. Il reçoit, trois jours consé-
« cutifs, 1/2, 1/2, 1 cgr. Les rapports entre les gonocoques
« et les phagocytes sont de 2,7 3,3 1

$$\frac{\quad}{2,6}, \quad \frac{\quad}{1}, \quad \frac{\quad}{0,6}.$$

« Un lavage journalier, les quatre jours suivants, et
« deux injections de 2 cgr., à 48 heures d'intervalle, assu-
« rent une guérison définitive. »

Mais, comme le font remarquer MINET et DEBAINS, nous manquons d'une statistique de cas semblables (voir plus loin notre statistique).

Si nous résumons les résultats obtenus avec les vaccins (stock et auto), dans l'urétrite gonococcique aiguë, nous pouvons, avec MINET et DEBAINS, arriver aux conclusions suivantes :

1° Il faut rejeter la vaccinothérapie employée seule, à l'exclusion des lavages ;

2° La méthode de Demonchy (vaccination dès le début, puis lavages) n'a pas été suffisamment employée pour qu'on puisse se faire une opinion sur sa valeur ;

3° Les lavages joints, dès le début, à la vaccination sont nuisibles (DEMONCHY) ; réciproquement la vaccination contrarie l'action des lavages (JANET, MARINGER), et expose aux complications (LEBRETON).

4° A la période aiguë, les résultats des différents auteurs sont discordants. Les vaccins peuvent occasionner des *complications aiguës*, surtout si on les emploie à doses fortes : la crainte de ces complications a fait abandonner la vaccinothérapie à la plupart des urologistes dans le courant du premier mois de la blennorragie.

Dans les cas heureux, les résultats ont été la diminution de la douleur et la moindre durée du traitement par les lavages.

Malgré quelques statistiques favorables (GIROU, LAVENANT, STROMINGER), la plupart des auteurs (NOGUÈS, MAUTÉ, GARDNER, ORAISON, MORAN, FAUVERGHE, MAILLE, MARINGER), admettent que la vaccination ne donne pas de résultats supérieurs aux lavages seuls.

« Durée peu différente de celle de la blennorragie traitée
« par lavages seulement, risques plus grands de complica-
« tions, tel nous paraît être le bilan de la vaccination à la
« période aiguë. » (MINET et DEBAINS) ;

5° *L'emploi de la vaccinothérapie est justifiable dans les blennorragies qui ont résisté aux lavages.* A ce moment, en effet, la maladie étant à sa période de déclin, les complications sont moins à craindre, on ne peut donc pas nuire au malade, et, d'après MINET et DEBAINS, la vaccination diminue la proportion d'échecs des lavages, sans qu'on puisse en apporter une preuve formelle.

CHAPITRE II

Vaccinothérapie de l'urétrite gonococcique chronique de l'Homme

Lorsque l'urétrite gonococcique passe à l'état chronique, lorsqu'à la suite des traitements locaux plus ou moins bien appliqués, le sujet reste porteur d'une goutte renfermant du gonocoque, lorsque surtout la blennorrhée a résisté à plusieurs séries de lavages, chaque série ayant duré un mois environ, il est assez logique de s'adresser à une thérapeutique d'un autre genre, et en particulier à la vaccinothérapie.

Les urologistes sont nombreux à avoir essayé cette méthode dans l'urétrite chronique et nous allons voir maintenant les résultats obtenus.

Ici, comme dans les cas aigus, le praticien peut employer les stock-vaccins ou les auto-vaccins.

1° STOCK-VACCINS.

Ici aussi l'on peut s'adresser à la *vaccinothérapie exclusive*, et nous pouvons rapporter l'observation suivante de

REYNARD : urétrite de six mois, entretenue par une folliculite du frein. Après ablation du trajet fistuleux, et constatation de gonocoques dans l'exsudat urétral, le sujet reçoit deux séries d'injections de vaccin de l'Institut Pasteur : la dégonococcisation est obtenue cinq semaines après, et l'épreuve du nitrate, faite un mois plus tard, est négative.

La plupart des auteurs préfèrent cependant *associer la vaccinothérapie aux traitements locaux* conduits suivant les indications de JANET.

BILGER, dans sa thèse, rapporte deux observations de malades atteints d'urétrite gonococcique chronique où les lavages avaient été inefficaces : deux séries de vaccin de l'Institut Pasteur amenèrent la guérison en 30 jours environ.

2° AUTO-VACCINS.

Mais c'est surtout l'auto-vaccinothérapie qui a été employée dans les cas chroniques et dont les résultats ont paru particulièrement intéressants, d'après les statistiques publiées au Congrès d'Urologie de 1923.

Les auto-vaccins employés ont été surtout des vaccins polymicrobiens, les microbes associés jouant certainement un rôle important dans la blennorragie chronique.

Une des formes les plus fréquentes de l'urétrite chronique, bien étudiée au cours de ces dernières années, est la **blennorragie latente**, qui n'est souvent dépistée que par la spermo-culture.

La gonococcie, comme les autres maladies microbiennes, peut quelquefois passer inaperçue et l'on doit rechercher, avec le plus grand soin, les « porteurs de germes », parti-

culièrement dangereux, afin de les soumettre à une thérapeutique qui les débarrasse de leurs gonocoques.

GUÉPIN, le premier, en 1907, a montré que le gonocoque se localisait, au cours de la blennorrhagie chronique, dans **les vésicules séminales et la prostate.**

LEBRETON et BARBELLION (1), ont insisté sur la technique de la spermo-culture et les résultats de l'auto-vaccinothérapie. En 1920, LEBRETON disait : « Je pense personnellement qu'il est de notre devoir absolu d'exiger des anciens blennorrhagiques aigus ou chroniques, candidats au mariage, qu'il se soumettent à ce mode d'investigation si précis qu'est l'examen du sperme ; l'examen direct évaluera leur puissance génitale, et la culture leur dira si, pouvant être pères, ils pourront être également des maris sains ; au cas contraire, l'auto-vaccination aura les plus grandes chances de les rendre tels. »

Au même Congrès, BARBELLION disait : « L'exemple de la blennorrhagie cervicale chez la femme, qui ne devient contagieuse qu'au moment des règles, ne nous montre-t-il pas que les gonocoques ne sont expulsés des glandes que lorsque celles-ci sont à leur maximum d'activité ? Rien d'étonnant à ce que la même chose se produise chez l'homme au moment de l'éjaculation. »

JANET, tout en admettant qu'il faille faire des réserves (une culture négative ne prouve pas qu'un sujet n'est pas porteur de gonocoques cachés), admet lui aussi la valeur de la culture du sperme pour la recherche des gonocoques larvés, à condition que le gonocoque soit identifié par un bactériologiste compétent.

(1) XIX^e, XX^e, XXI^e et XXIII^e Congrès d'Urologie.

MAILLE et MARINGER obtiennent d'excellents résultats avec l'auto-vaccination obtenue par spermo-culture.

GISCARD apporte une technique de spermo-culture que nous avons décrite dans la première partie.

BÆCKEL et BILGER enfin publient de nombreuses observations très démonstratives de malades traités par l'auto-vaccinothérapie.

Les résultats sont les suivants :

LEBRETON (statistique de 1919 à fin mai 1923) : auto-vaccination avec lavages, et contrôle de guérison par spermo-culture :

a) Formes « rebelles et traînantes » : 19 cas ; 18 guérisons : 10 fois en une série (3 à 4 semaines), 7 fois en deux séries, une fois en trois séries.

b) Gonococcie latente : 110 cas ; 108 guérisons : 72 en une série, 32 en deux séries, 4 en trois séries.

BARBELLION : statistique portant sur des cas chroniques ou latents, « datant de quelques mois à 5 ans » :

165 cas ; 158 guérisons après une série (six semaines), 5 en deux séries, une en trois séries, une non contrôlée.

MAILLE (1) a traité 31 porteurs de gonocoques : 29 guérisons dont 24 avec disparition de tout écoulement. Durée moyenne du traitement : 36 jours. Depuis cette première statistique, MAILLE a traité 100 à 150 urétrites chroniques de cette façon avec des résultats aussi favorables.

NOGUÈS a eu des « résultats très favorables » avec l'auto-vaccin dans les cas chroniques : guérison des malades en deux mois environ après 12 piqûres (8 à 12 milliards de gonocoques en tout), mais dans quelques cas il persiste un exsudat urétral dépourvu de gonocoques.

(1) MAILLE. *Congrès d'Urologie*, 1921.

BÖCKEL et BILGER ont traité 36 cas chroniques ou latents par l'auto-vaccination : 33 par des auto-vaccins polymicrobiens, mais contenant toujours d'assez fortes doses de gonocoques, et 3 par des auto-vaccins gonococciques purs.

Sur ces 36 malades traités : 31 guérisons (24 en une série, 7 en deux séries), mais certains malades sont « dégonococisés » seulement, c'est-à-dire conservent une goutte urétrale sans gonocoques.

Dans une communication plus récente (novembre 1923) BÖCKEL dit avoir eu 91,17 % de guérisons.

MARINGER n'a eu qu'un échec sur 16 cas traités par l'auto-vaccinothérapie : guérison en un à trois mois.

JANET publie 4 cas traités avec 2 guérisons et 2 échecs. Les auto-vaccins employés par JANET ont été préparés par DEMONCHY avec de fortes doses de gonocoques (jusqu'à 325 milliards et demi) et JANET estime qu'un vaccin ne doit être considéré comme efficace que quand, après avoir atteint un certain chiffre global, on peut suspendre les lavages sans amener de rechute.

Enfin MINET (1) a employé, dans les cas récidivants, l'auto-vaccination, avec addition d'une souche de gonocoques à forte valeur antigène, et sur 8 cas a eu 8 guérisons. Au dernier Congrès, où il était rapporteur, il apporte un total de 16 cas avec 15 guérisons et un échec. La durée du traitement a varié de 22 jours à 2 mois.

Conclusion. — Les résultats des différents auteurs sont très favorables surtout si l'on s'adresse à l'auto-vaccinothérapie associée aux lavages.

Et nous pouvons conclure, avec MINET et DEBAINS, à

(1) MINET. Société de Médecine de Paris, juin 1921.

l'efficacité de cette méthode dans la blennorrhagie chronique ou latente, où le risque des complications produites par la vaccinothérapie est minime. Donc, dans l'urétrite chronique, que le gonocoque soit mis en évidence directement dans l'exsudat urétral ou par spermo-culture, lorsque les méthodes classiques ont échoué, on doit essayer l'auto-vaccinothérapie, qui donne d'excellents résultats, ou à défaut la stock-vaccinothérapie.

CHAPITRE III

Vaccinothérapie des complications locales de la blennorragie chez l'Homme

Nous avons en vue dans ce chapitre la *blennorragie des glandes annexes de l'urètre masculin*.

1° Folliculites, littrites, cowpérites, péri-urétrites.

L'atteinte de ces petites glandes par la blennorragie passe tantôt inaperçue, sa symptomatologie se confondant avec celle de l'urétrite, tantôt se traduit cliniquement par l'existence de petites collections enkystées ou d'abcès plus volumineux selon l'importance des glandes infectées.

Les cas d'infections de ce genre traités par le vaccin anti-gonococcique et publiés ne sont pas nombreux ; beaucoup d'observations de guérison sont incomplètes, des échecs ont été signalés.

VAN DEN BRANDEN a guéri en 8 jours une volumineuse

littrite par injection intra-veineuse de vaccin de l'Institut Pasteur du Brabant.

BONNET, de Nancy, signale deux insuccès du vaccin dans des folliculites à gonocoques, et des résultats à peu près nuls dans 6 littrites et une cowpérite.

Ajoutons l'observation de REYNARD, rapportée plus haut.

2° Vésiculites, prostatites.

Ces complications sont fréquentes, mais il est difficile de les séparer de l'urétrite chronique, l'urétrite postérieure étant très souvent compliquée de vésiculite ou de prostatite.

Plusieurs auteurs signalent l'action défavorable du vaccin sur ces complications et même l'apparition de prostatites au cours de la vaccinothérapie de l'urétrite blennorragique aiguë.

D'autres n'ont observé aucun résultat, ni favorable, ni défavorable et ne peuvent se faire une opinion sur l'efficacité du vaccin dans ces complications (ROUSSILLE).

Les résultats seraient au contraire encourageants pour une troisième catégorie de cliniciens :

A. BÖCKEL et BILGER donnent la statistique suivante :

3 cas (une prostatite aiguë, 2 prostatites chroniques) guéris par le stock-vaccin Pasteur ;

6 cas (prostatites chroniques) traités par la vaccination en deux temps (stock-vaccin Pasteur, puis auto-vacin) : 5 guérisons, 1 échec ;

26 cas (2 prostatites aiguës, 24 prostatites chroniques) traités par auto-vaccin antigonococcique : 24 guérisons, 2 échecs ;

Soit un total de 35 cas de prostatites aiguës ou chroniques, avec 32 guérisons et 3 échecs.

Ajoutons que, dans tous ces cas, la vaccinothérapie n'était pas employée seule, mais associée aux massages de la prostate, dilatations, lavages, etc...

BONNET, qui a également employé la vaccinothérapie dans les prostatites, en l'associant à d'autres traitements, a l'impression qu'elle accélère sensiblement la guérison. Dans deux cas, son action a été si évidente qu'il en a été vivement surpris.

La guérison dans de tels cas est-elle bien due au vaccin ou serait-elle survenue avec des traitements locaux employés seuls ?

Il est très difficile de répondre à cette question, beaucoup de prostatites blennorragiques guérissant sans vaccination, par les massages par exemple.

Quoi qu'il en soit, et même en admettant que cette vaccination n'agisse pas d'une façon spécifique (de bons résultats ont été obtenus avec d'autres vaccins ou des injections de lait), nous croyons que la vaccinothérapie antigonococcique est indiquée dans les cas chroniques ayant résisté au traitement classique.

3^e Epididymites.

Nous laisserons de côté les résultats obtenus dans les épидидymites gonococciques avec les différents vaccins commerciaux, renvoyant le lecteur au chapitre II de la première partie de cet ouvrage. Récemment BORELLI a publié sa statistique portant sur 62 cas d'épididymites traitées avec succès (méthode ambulatoire) par le vaccin de *Bruschettini*. Ce vaccin, préparé en France par les laboratoires Fournier, selon la formule de BRUSCHETTINI, de Gênes, a la composition suivante :

Gonocoques	100 millions.
Pseudo-gonocoques.....	50 —
Staphylocoques (isolés de l'urètre)	20 —
Pseudo-diphthériques	30 —

par ampoule de 2 cc.

Malgré la faible concentration microbienne de ce vaccin et des autres précédemment étudiés (vaccin de Wright, vaccin de Nicolle, etc...), les auteurs ont eu en général de bons résultats dans le traitement des épидидymites blennorragiques et en particulier ils ont observé une sédation rapide des phénomènes douloureux.

Si l'on étudie l'action de vaccins plus puissants, tels que celui de l'Institut Pasteur, on observe, de l'avis de la plupart des expérimentateurs, des résultats également très satisfaisants : disparition rapide des douleurs, résorption de la tuméfaction épидидymaire, chute de la température.

A ce traitement par le vaccin, on associe le plus souvent le repos au lit, mais certains auteurs ont essayé le *traitement ambulatoire* pour mieux juger de l'effet de la vaccinothérapie. Il existe donc deux méthodes de traitement :

1° *Vaccinothérapie et repos au lit.*

MALTÊTE a traité ainsi 14 orchі-épидидymites, dont 3 aiguës et 11 subaiguës ou chroniques : dans 8 cas il a noté l'atténuation de la douleur, dans les 6 autres cas le vaccin de l'Institut Pasteur semble avoir été inactif.

PAYENNEVILLE a employé le stock-Pasteur dans 5 cas : 4 cas de sédation rapide de la douleur, 2 après une exacerbation passagère (réaction focale), un autre cas sans action du vaccin.

BONNET, de Nancy, a traité 29 malades par cette

méthode avec de bons résultats (séjour au lit ne dépassant jamais 15 jours, pas de vaginalite, aucun reliquat après la guérison).

ROUSSILLE vaccine les soldats ayant des phénomènes généraux marqués (température élevée), une douleur très vive et une tuméfaction considérable de l'épididyme. Il constate comme fait constant la diminution très rapide de la douleur. Pour lui, la vaccination agit certainement d'une façon favorable sur l'évolution de l'épididymite.

2° *Traitement ambulatoire.*

Les partisans de cette méthode disent que si l'on emploie la vaccinothérapie au début de l'épididymite, le malade peut vaquer à ses occupations et il est inutile de lui conseiller le repos au lit.

C'est la méthode employée par BORELLI avec le vaccin de Bruschetti.

COLOMBINO écrit à MINET et DEBAINS : « Aujourd'hui, quand un malade se présente à nous atteint d'épididymite gonococcique, nous pouvons le rassurer ; il ne gardera pas le lit, et n'aura ni fièvre, ni douleur. »

BONNET a traité de cette façon, et avec d'excellents résultats, 16 malades n'ayant pas interrompu leurs occupations : en les vaccinant dès le début des accidents épididymaires, la douleur est peu marquée ou nulle, et il ne persiste aucun noyau épididymaire après la guérison.

Nous n'apportons aucune observation personnelle d'épididymite traitée par le vaccin, mais ces quelques statistiques suffisent à montrer l'efficacité de la vaccinothérapie dans cette complication de la gonococcie. Il faut toutefois signaler que des succès analogues ont été obtenus avec des vaccins

non spécifiques, des injections de lait (L.-M. BONNET, de Lyon), ou l'autohémothérapie (LAVENANT).

D'autre part chacun sait que l'épididymite blennorragique est une affection douloureuse, très pénible pour le malade, mais qui guérit spontanément quelquefois très rapidement, de sorte qu'il est difficile de se faire une opinion ferme sur l'efficacité des vaccins.

Si nous considérons comme critérium la *constance des résultats* et la *qualité de la guérison* (absence d'infiltration chronique avec oblitération épидидymaire), nous pouvons dire que, pas plus qu'avec les autres traitements, le vaccin ne donne des résultats constants ni une guérison absolue.

La *durée* de l'hospitalisation des malades est-elle plus courte dans les épидидymites vaccinées ? Elle paraît abrégée (MARINGER, ROUSSILLE), mais des statistiques précises à ce sujet n'ont pas été publiées.

Enfin il faut signaler que la vaccinothérapie n'est pas sans dangers dans le traitement des épидидymites : on a noté quelquefois, au cours du traitement vaccinal, l'extension des lésions à l'épididyme du côté opposé, la bilatéralité (ASCH), ou la rechute du même côté lorsque le malade se lève ou recommence ses lavages. Ces accidents paraissent heureusement exceptionnels.

En résumé, la vaccinothérapie de l'épididymite blennorragique semble avoir une action heureuse sur les phénomènes douloureux et l'évolution de la maladie, permettant, dans certains cas, le traitement ambulant ; elle n'est pas absolument anodine.

Elle n'agit peut-être que comme une médication protéinothérapique. Son emploi est justifié au début de l'épididymite (ROUSSILLE).

Ayant passé en revue les résultats des différents auteurs ayant trait à la vaccinothérapie dans l'urétrite et les complications locales de la blennorrhagie de l'homme, nous apportons maintenant notre statistique personnelle qui porte sur 11 cas, 3 traités par le stock-vaccin Institut Bactériologique et 8 traités par des auto-vaccins.

OBSERVATIONS PERSONNELLES (Résumées)

OBSERVATION I (*inédite*)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

Blennorrhagie aiguë, avec vésiculite; grands lavages et stock-vaccin; guérison.

M. G... Julien, 17 ans.

Consulte le docteur KOCHER, le 9 novembre 1923, pour une blennorrhagie contractée vers le milieu d'octobre 1923, soignée par un pharmacien (petites injections et pilules) sans succès. A l'examen, écoulement abondant; méat et prépuce rouges et enflammés, légère cystite (les deux verres troubles), pas de prostatite, mais la vésicule droite est dure. On institue des grands lavages uréthro-vésicaux.

Le 21 novembre 1923, le malade est revu : plus de goutte visible, mais humidité du méat. Pas de filaments dans le premier verre. On fait continuer les lavages et on commence une série de stock-vaccin de l'Institut Bactériologique.

Guérison complète après 12 piqûres, la durée totale du traitement a été de un mois et demi.

OBSERVATION II (*inédite*)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

*Blennorragie aiguë (2^e atteinte); grands lavages et stock-vaccin;
guérison en un mois.*

M. B... Paul, 24 ans, célibataire.

Consulte le docteur Kocher, le 25 février 1924, pour une deuxième blennorragie aiguë datant de 24 heures (première blennorragie à 16 ans, ayant duré trois mois, bien guérie par lavages).

A l'examen, gros écoulement muqueux et douleurs à la miction, essai de traitement abortif par argyrol à 5 %, échec.

Au bout de 48 heures, grands lavages à l'oxycyanure à 0,50 p. 1000 et stock-vaccin Institut Bactériologique.

Après une série de 12 piqûres, très grosse amélioration : plus d'écoulement, mais on continue le traitement jusqu'à épuisement des 24 piqûres.

OBSERVATION III (*inédite*)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

*Blennorragie subaiguë; grand lavages et stock-vaccin; guérison
en seize jours.*

M. H..., artiller.

Consulte le docteur KOCHER, le 24 mars 1924, pour un écoulement urétral datant de trois ou quatre jours; à l'examen, pas de complication.

On institue d'emblée le traitement par les grands lavages avec stock-vaccin de l'Institut Bactériologique associé. Le malade est actuellement en cours de traitement (8^e injection), que l'on continue par excès de prudence, car il ne présente plus la moindre goutte urétrale.

Ces trois observations sont des cas de blennorragie aiguë traités par les grands lavages et le stock-vaccin : la guérison est survenue en un mois et demi (Obs. I), un mois (Obs. II), 16 jours (Obs. III) : aucune complication n'a été notée au cours du traitement vaccinal.

OBSERVATION IV (*inédite*)

(Due à l'obligeance du docteur PIGEAUD, interne à la Clinique de
M. le professeur NICOLAS.)

*Blennorrhagie aiguë; auto-vaccinothérapie et lavages; guérison
en trois semaines.*

D... René, 23 ans.

Entre à la Clinique de l'Antiquaille, le 21 janvier 1924, pour
une blennorrhagie aiguë (première atteinte) datant de cinq jours,
survenue huit jours après le coït; phénomènes douloureux très
marqués.

L'examen de l'exsudat urétral, assez abondant, pratiqué à l'Ins-
titut Bactériologique le 22 janvier 1924, montre une formule
cytologique constituée par de très nombreux polynucléaires dégé-
nérés et quelques globules rouges, et une formule bactériologique
constituée par des *gonocoques* intra-cellulaires assez nombreux.
Les cultures du pus urétral donnent, après 48 heures, des colonies
assez nombreuses de gonocoques sur tous les tubes, avec quelques
colonies de bacilles pseudo-diphtériques sur certains tubes. Les
repiquages donnent des cultures assez abondantes de gonocoques,
avec formes diplococciques et sphériques hypercolorées énormes.
A noter que dans les tubes qui renfermaient du gonocoque et du
pseudo-diphtérique, ce dernier microbe a diminué progressive-
ment les jours suivants, le gonocoque prenant peu à peu la pré-
dominance sur lui. Un *auto-vaccin* est préparé avec :

Gonocoques	3 milliards /	
Pseudo-diphtériques	1 milliard	par cc.

Le traitement (lavages et auto-vaccin combinés) est commencé
le 2 février 1924 = Vaccin : 0 cc. 5.

Le 4 février 1924 = Vaccin : 1 cc.; cette deuxième injection
faite le matin est suivie le soir et la nuit d'une assez violente réac-
tion générale : élévation thermique avec sueurs abondantes; le
lendemain, la température est à 37° et le malade dit que les mic-
tions qui étaient très douloureuses, au point qu'il ne pouvait vider
complètement sa vessie, sont devenues à peu près insensibles.

Le 6 février 1924 : auto-vaccin : 2 cc.; le soir, accès fébrile
se prolongeant presque toute la nuit.

Le 8 février 1924 : 4^e injection : 2 cc.; le soir, accès fébrile à nouveau.

Le 11 février 1924 : 5^e injection : 2 cc., le malade s'améliore très nettement, l'écoulement est peu abondant; pas de réaction vaccinale.

Le 14 février 1924 : 6^e injection : 2 cc.; on remplace les grands lavages, mal supportés, par de petites injections de protargol : réaction vaccinale générale très légère; l'écoulement est presque tari.

Le 18 février 1924, le malade quitte l'hôpital, se sentant complètement guéri : plus de douleur, l'écoulement est réduit à une goutte matinale claire, sans gonocoques.

Le malade, qui avait été convoqué dix jours après sa sortie, n'a pas été revu.

Bien que les épreuves de contrôle n'aient pu être pratiquées, nous pouvons compter cette observation comme un cas de guérison : cette dernière est survenue 15 jours après le début du traitement vaccinal.

OBSERVATION V (inédite)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

Blennorragie aiguë (première atteinte); grands lavages et auto-vaccin combinés; échec du traitement.

A...., 21 ans, artilleur.

Le malade consulte le docteur KOCHER, le 27 octobre 1923, pour un écoulement purulent assez abondant datant de 48 heures et survenu cinq jours après le coït infectant: premier verre trouble, deuxième verre clair; pas de cystite, pas de prostatite, rien aux testicules : en somme urétrite subaiguë sans complication d'aucune sorte. On ordonne des instillations de phytol à 20 % et trois lavages à l'oxycyanure par jour.

Le 3 novembre 1923, le malade se présente à l'Institut Bactériologique, où l'on fait un examen complet : examen direct du pus urétral (rares gonocoques intra-cellulaires), culture du pus (très

nombreux gonocoques, assez nombreux staphylocoques), spermoculture (gonocoques nombreux et staphylocoques). Un *auto-vaccin* est préparé avec :

Gonocoques	3 milliards	} par cc.
Staphylocoques	1 milliard	

Le traitement par le vaccin est commencé le 10 novembre 1923 à raison de 3 injections par semaine, à doses croissantes, jusqu'à concurrence de 12 piqûres. Le résultat paraît bon (plus d'écoulement), le malade se croit guéri.

A la suite d'excès (vénériens et boissons), nouvel écoulement.

On ne sait s'il s'agit d'une nouvelle inoculation ou d'une récurrence.

On fait une deuxième série de 12 ampoules du même *auto-vaccin* : pas d'amélioration.

Le 13 mars 1924, deuxième examen bactériologique : gonocoques à l'examen direct de l'exsudat urétral, nouvelle spermoculture, un deuxième *auto-vaccin* est fait avec :

Gonocoques	2 milliards	} par cc.
Entérocoques et pseudo-diphthériques.	2 milliards	

Le malade est actuellement en cours de traitement.

OBSERVATION VI (*inédite*)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

Prostatite blennorragique aiguë ; massages et auto-vaccin ; guérison.

M. G...

Va consulter le docteur KOCHER en janvier 1924 pour une blennorragie aiguë (deuxième atteinte) ; a eu en 1917 une chaude-pisse, mal soignée (malade aux armées), mais guérie cliniquement.

En décembre 1923, nouvelle inoculation (incubation : 8 jours), gros écoulement, douleurs vives, énorme prostate ; 3 verres troubles, sans symptômes de cystite.

Se présente à l'Institut Bactériologique le 23 janvier 1924 : l'exsudat urétral très purulent renferme de nombreux gonoco-

ques, surtout extra-cellulaires ; le sperme en renferme également. La spermoculture permet de préparer un *auto-vaccin* contenant :

Gonocoques	3 milliards	} par cc.
Pseudo-diptériques	1 milliard	
Staphylocoques	1 milliard	

Le traitement, commencé par grands lavages, instillations et massages, comprend en plus, à partir du mois de février, les injections d'auto-vaccin.

Après 12 injections, disparition complète de la prostatite, plus d'écoulement, urines claires sans filaments.

OBSERVATION VII (*inédite*)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

Urétrite et prostatite chroniques à gonocoques ; traitement local et auto-vaccin ; guérison.

M. M...

Consulte le docteur KOCHER le 20 octobre 1923, pour un écoulement datant de 1914, qui, depuis quelque temps, est devenu plus abondant.

A l'examen, exsudat urétral purulent renfermant des gonocoques, prostate grosse et douloureuse.

Le traitement habituel (massages, instillations, grands lavages) amène une amélioration, sans signes de guérison.

Envoyé à l'Institut Bactériologique le 9 novembre 1923 : le gonocoque est isolé par culture de l'exsudat et spermoculture, un *auto-vaccin* est préparé avec :

Gonocoques	1 milliard	} par cc.
Staphylocoques	3 milliards	

Le traitement est institué à partir du 14 novembre 1923 : 12 injections à doses croissantes ont été faites : guérison complète après cette série.

OBSERVATION VIII (*inédite*)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

*Urétrite et prostatite chroniques; traitement local et auto-vaccin;
échec.*

A... Louis, 30 ans.

Va consulter le docteur KOCHER le 13 septembre 1923 pour un écoulement persistant depuis quatre mois (traité par de petites injections) ; à l'examen, goutte purulente, pas de rétrécissement, prostate un peu grosse.

Jusqu'en novembre, traitements locaux très énergiques (instillations, massages sur Béniqué). Aucune amélioration.

Envoyé à l'Institut Bactériologique le 10 novembre 1924 : goutte claire avec gonocoques extra-cellulaires, cultures de l'exsudat et du sperme : nombreuses colonies de staphylocoques et de gonocoques. *Auto-vaccin* fait avec :

Gonocoques	1 milliard	} par cc.
Staphylocoques	3 milliards	

Une série de 12 ampoules n'a pas donné de résultat appréciable.

Une deuxième série paraissait avoir asséché le canal.

Après un mois, le malade consulte à nouveau pour un écoulement assez abondant.

Une spermoculture de contrôle doit être faite.

OBSERVATION IX (*inédite*)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

*Urétrite et prostatite chroniques à gonocoques; auto-vaccin
et traitement local; guérison.*

M. F...

Consulte le docteur KOCHER le 2 septembre 1923 pour une goutte militaire datant de quatre ans ; l'examen montre une prostate très grosse et douloureuse (douleurs à la défécation).

Un traitement local (massages sur Béniqué, phytol, suppositoires, lavements, etc.) est fait jusqu'en novembre, sans succès.

Envoyé à l'Institut Bactériologique le 18 novembre 1923 :

goutte urétrale claire sans gonocoques ; examen direct du sperme : pas de gonocoques ; spermoculture : gonocoques et staphylocoques sur presque tous les tubes.

Auto-vaccin fait avec :

Gonocoques	1 milliard	} par cc.
Staphylocoques	3 milliards	

Une première série de 12 injections est faite à partir du 25 novembre 1923, à la suite de laquelle il n'y a pas d'amélioration sensible.

Une deuxième série est faite à partir du 10 janvier 1924 (12 injections) et amène la disparition des symptômes.

Envoyé de nouveau à l'Institut Bactériologique le 9 février 1924 pour *spermoculture de contrôle* : celle-ci est *négative* (cultures stériles).

OBSERVATION X (inédite)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

Urétrite et prostatite chroniques à gonocoques ; grands lavages et auto-vaccin ; guérison.

M. F..., militaire, 22 ans.

Première blennorragie contractée le 21 août 1923 (incubation, 5 jours) ; écoulement assez abondant, sans douleur ni cystite ; s'est soigné avec de petites injections et se croyait en voie de guérison lorsque, brusquement, malgré un régime sévère, l'écoulement réapparut.

Va consulter le docteur KOCHER, le 13 octobre 1923, qui lui trouve une goutte purulente urétrale, avec présence de gonocoques, et une très grosse prostate.

Un traitement par grands lavages et massages de la prostate est institué : le malade s'améliore et, revu le 29 octobre 1923, l'écoulement a à peu près disparu ; la prostate a diminué de volume (instillations de phytol à 20 %).

Le malade, qui a fini son service militaire à Valence, va habiter Lyon et se présente à l'Institut Bactériologique le 10 novembre 1923 : pas d'exsudat urétral, mais l'examen direct et la culture

du sperme montrent des *gonocoques* rares. Un *auto-vaccin* est fait avec :

Gonocoques	1 milliard	par cc.
Staphylocoques	3 milliards	

et injecté, à doses croissantes :

1^{re} injection : 0 cc. 5, le 15 novembre 1923 ;
2^e — : 1 cc., le 17 novembre 1923 ;
3^e — : 1 cc. 5, le 19 novembre 1923 ;
4^e — : 2 cc., le 21 novembre 1923 ;
5^e — : 2 cc., le 23 novembre 1923 ;
6^e — : 2 cc., le 26 novembre 1923 ;
7^e — : 2 cc., le 28 novembre 1923.

Le 29 novembre 1923, goutte matinale claire ; on continue le vaccin :

8^e injection : 2 cc., le 30 novembre 1923 ;
9^e — : 2 cc., le 3 décembre 1923.

Après cette 9^e injection, disparition complète de l'écoulement. On continue néanmoins le traitement :

10^e injection : 2 cc., le 5 décembre 1923 ;
11^e — : 2 cc., le 7 décembre 1923.
12^e — : 2 cc., le 10 décembre 1923 ;
13^e — : 2 cc., le 12 décembre 1923 ;
14^e — : 2 cc., le 14 décembre 1923.

La première injection seule a été suivie d'une réaction locale très légère.

Après ces 14 piqûres, épreuves de l'alcool et de la bière : négatives.

Le malade a été revu plusieurs fois et n'a plus aucune goutte matinale.

Une spermoculture de contrôle doit être faite.

OBSERVATION XI (inédite)

(Due à l'obligeance du docteur KOCHER.)

Urétrite et prostatite chroniques à gonocoques ; traitement local et vaccinothérapie ; guérison.

M. J...

Va consulter le docteur KOCHER au début de décembre 1923 : goutte matinale depuis fin février 1923, pas de rétrécissement, prostate un peu grosse.

Traitement d'emblée par massages, lavages et vaccinothérapie.

Vu à l'Institut Bactériologique le 8 décembre 1923 : pas d'exsudat urétral, pas de gonocoques à l'examen direct du sperme, la culture du sperme a donné des colonies de gonocoques rares, avec du staphylocoque associé. Un *auto-vaccin* est fait avec :

Gonocoques	1 milliard	{ par cc.
Staphylocoques	3 milliards	

Le traitement est commencé à partir du 14 décembre 1923 et on fait une série de 12 ampoules d'auto-vaccin, qui améliorent le malade, mais ne le guérissent pas.

Quinze jours après, les ampoules d'auto-vaccin étant épuisées, on fait une série de 12 ampoules de stock-vaccin de l'Institut Bactériologique.

Après cette deuxième série, le malade garde un suintement qui l'ennuie. On pratique alors une *spermoculture de contrôle* (le 4 avril 1924) qui est *négative* (staphylocoques seulement).

En résumé, nous avons traité par des auto-vaccins : *trois cas aigus* (deux blennorragies aiguës non compliquées et une blennorragie compliquée de prostatite aiguë) : nous avons eu deux guérisons (Obs. IV, 3 semaines ; Obs. VI : prostatite) et un échec (Obs. V) : cet échec n'est peut-être qu'une seconde inoculation, ou s'explique par le fait que le malade n'a pas suivi le régime qui lui avait été prescrit (excès de boissons) ; et *cinq cas chroniques* (urétrite et prostatite chroniques) avec quatre guérisons et un échec, ce

dernier chez un malade marié, qui a sans doute pu se contaminer de nouveau par les rapports conjugaux.

Si nous résumons notre statistique de cas traités par les vaccins (stock ou auto), nous arrivons à *onze cas*, avec *neuf guérisons et deux échecs*.

Dans tous ces cas, le traitement institué a été mixte : vaccinothérapie combinée avec lavages uréthro-vésicaux, instillations, massages de la prostate, etc...

CHAPITRE IV

Vaccinothérapie de la blennorragie féminine, des complications gynécologiques et obstétricales.

Les résultats publiés jusqu'à présent sont relatifs à des infections gonococciques de la femme traitées par des vaccins de très faible concentration et de préparation défectueuse. Aussi nous bornerons-nous à faire un court historique de la question, nous inspirant en grande partie des publications de GAUJOUX (1).

I. — Vulvo-vaginites blennorragiques des petites filles.

En 1908, BUTTLER et LONG, par l'emploi du *vaccin de Wright*, dans 12 cas de vulvo-vaginites aiguës blennorragiques chez des fillettes de un à douze ans, obtiennent 9

(1) E. GAUJOUX : *Archives d'Obstétrique et de Gynécologie*, 1914.

fois la guérison et 3 fois une amélioration nette. La vaccinothérapie était employée seule, à des doses très faibles (5 à 50 millions suivant le contrôle opsonique).

Dans 13 cas de vulvo-vaginite chronique gonococcique, ils observent 11 guérisons après 40 jours de traitement en moyenne.

A. HAMILTON et COOKE donnent une statistique plus importante : sur 84 malades traités par des injections de vaccins de 10 à 50 millions, ils auraient obtenu 76 guérisons avec une durée moyenne de sept semaines.

WALLACE HAMILTON, en 1910, a eu également des résultats encourageants : alors que sur 200 cas de vulvo-vaginites traités par les lavages antiseptiques, il a 60 % de guérisons, sur 80 cas traités par les vaccins, il obtient 90 % de guérisons. A noter que les doses microbiennes sont un peu plus élevées (jusqu'à 200 millions de gonocoques).

Les conclusions de WARD, STERN, SLINGENBERG sont également favorables, quoique ce dernier auteur signale plusieurs récides qu'il explique par l'insuffisance des doses injectées.

COMBY, employant le *vaccin de Nicolle* dans 10 vulvo-vaginites aiguës, obtient, après 3 ou 4 injections une « guérison apparente ».

Par contre, EYRE et STEWART, JACK, BARNETT, SPAULDING, NETTER et SAUVAGE signalent des résultats défavorables, soit avec le vaccin de Wright, soit avec celui de Cruveilhier ou celui de Nicolle.

Donc, à côté des succès, la vaccinothérapie des vulvo-vaginites blennorragiques des petites filles compte de nombreux échecs.

II. — Affections gynécologiques de l'adulte.

Chez la femme, la vaccinothérapie des complications gynécologiques de la gonococcie a fait l'objet de nombreuses recherches.

FROMME, utilisant le *vaccin de Reiter*, ne remarque aucune amélioration dans les métrites et les vaginites gonococciques ; dans certains cas même l'auteur note, au cours de la vaccinothérapie, l'apparition d'une annexite ; par contre, dans les annexites gonococciques, traitées soit par le vaccin de Reiter, soit par l'arthigon, le vaccin a une action nettement favorable (guérisons et améliorations, quelques échecs).

SCHINDLER arrive à des conclusions analogues. SCHMITT et HAUSER admettent que le vaccin agit surtout sur les annexites gonococciques (29,4 % de guérisons et 82,3 % d'améliorations), mais aussi sur les vaginites et les métrites. Par contre, HEYNEMANN, KÖHLER, NEU déclarent n'avoir obtenu aucun résultat avec le vaccin en gynécologie.

Cependant la plupart des expérimentateurs allemands, FRIEDLANDER, SLINGENBERG, HEYMANN et MOOS, HEINSIUS, HÜSSEL apportent des conclusions confirmant celles de FROMME : inefficacité de la vaccinothérapie sur les vaginites et métrites blennorragiques, mais amélioration subjective rapide et souvent guérison des annexites.

Les études plus récentes de WEINZIERL, de GAUSS, de BLASCHKO et GROSS confirment les résultats des auteurs précédents, mais les auteurs allemands, admettant que la vaccinothérapie agit plus comme protéinothérapie que comme médication spécifique, préfèrent actuellement traiter les annexites par des injections de protéines.

En *Russie*, STERNBERG et ELKIN, DEMBSKAYA emploient avec succès le vaccin de *Belynowski* dans les annexites, tandis que POPOWA, MIRONOFF ne remarquent aucun résultat appréciable.

En *Angleterre* et en *Amérique*, malgré les travaux de Wright, la vaccinothérapie antigonococcique n'a guère été employée que dans les vulvo-vaginites des petites filles. Cependant les travaux récents de BLOCK, de NORRIS, de HORAK relatent des cas favorables de vaccinothérapie chez la femme.

En *Suisse*, signalons les résultats favorables de REBER.

En *Italie*, GIACOMA DEFINE et plus récemment FRASSI ont obtenu de bons résultats dans les annexites gonococciques. De même, en 1922, PORCELLI, par l'emploi d'un vaccin détoxiqué (méthode de Thomson) contenant de fortes doses de gonocoques (de 1 à 8 milliards par centimètre cube), a obtenu d'excellents résultats dans les manifestations blennorragiques de la femme : il cite notamment un cas d'endométrite avec bartholinite, salpingite à rechutes, guéri complètement par 10 injections de vaccin détoxiqué.

En *France*, CRUVEILHIER a rapporté, en 1913, deux cas d'annexites gonococciques et deux inflammations utéro-vulvaires aiguës traitées avec succès par son vaccin sensibilisé.

Ch. NICOLLE, en 1913, également, obtient de bons résultats avec son vaccin dans plusieurs cas de blennorragie aiguë de la femme.

Le même vaccin de Nicolle et Blaizot a été employé dans les affections gynécologiques (salpingites gonococciques principalement) par BAR et LEQUEUX (5 cas), par SIREDEVY (3 cas), par SUQUET et GAUJOUX (3 cas), par FIEUX (2 cas),

par LENGLET (2 cas) et par POTEL (2 cas) avec des résultats heureux : diminution très rapide des masses inflammatoires.

Dans les localisations urétrales et utérines de la blennorragie, CHAURAND et REMLINGER ont eu également des succès ; R. HENRY a employé le vaccin de Nicolle dans 9 cas où le gonocoque fut constaté : 4 guérisons, une amélioration, 4 échecs.

D'autres échecs ont été signalés : dans 2 cas de bartholinite (BAR et LEQUEUX, LEPAGE), dans 7 cas de métrite (SUQUET et GAUJOUX) ; de même LEBRETON et MARION, au Congrès d'Urologie de 1920, montrent l'inefficacité du vaccin de Nicolle.

Malgré les résultats favorables signalés plus haut avec des vaccins de composition médiocre, des critiques ont été adressées à la vaccinothérapie des annexites. DELBET a montré que l'évolution des salpingites était extrêmement capricieuse, que des guérisons spontanées étaient fréquentes, et que par suite il était très difficile d'apprécier l'action thérapeutique des vaccins dans de telles affections ; d'autre part il a montré qu'il était souvent difficile de savoir si une salpingite était vraiment gonococcique et uniquement gonococcique. LE FUR a insisté sur la nécessité d'employer des vaccins polymicrobiens (gonocoques + microbes associés), le rôle joué par les microbes d'association étant pour cet auteur souvent considérable.

Des résultats heureux ont enfin été obtenus avec des vaccins ne renfermant pas de gonocoques (KUSS, SPEHL et WEYMEERSCH, COTTE et CREYSSEL). Nous avons suffisamment parlé du mode d'action des vaccins, pour ne pas revenir ici sur la question de l'efficacité des vaccins non spécifiques ou des protéines en général et nous laissons

systématiquement de côté dans notre étude les recherches faites et les résultats obtenus avec de telles thérapeutiques.

III. — Complications obstétricales de la blennorragie.

On sait la fréquence des infections blennorragiques, utérines ou annexielles *post partum* ou *post abortum* (1), on sait également que l'ancien rhumatisme puerpéral est en réalité un rhumatisme blennorragique (BAR). P. LEQUEUX a employé, pour traiter les infections gonococciques qui se réchauffent *au cours de la grossesse*, des vaccins allemands avant la guerre, et depuis 1918 le Dmègon et le lipogon de Lemoignic. Ses résultats ont été à peu près nuls.

Quelques succès d'ailleurs discutables, ont été observés dans les *suites de couches*.

Il serait intéressant de faire de nouveaux essais avec des vaccins chauffés à forte concentration.

A côté des complications gonococciques que peut présenter la mère à la suite de l'accouchement, on a traité également par les vaccins celles du nouveau-né; nous en parlerons ultérieurement.

Que conclure de toutes ces recherches ?

1° La vaccinothérapie antigonococcique, de l'avis des Américains, donne de bons résultats dans les vulvo-vaginites des petites filles ;

2° Elle semble sans grande efficacité dans les manifestations urétrales et utérines de l'adulte ;

3° Par contre son action favorable paraît indéniable

(1) DUJOL: Thèse de Lyon, 1913.

dans les annexités gonococciques, bien que la guérison complète soit rarement obtenue ;

4° Elle a été jusqu'à présent peu employée en obstétrique.

Quoi qu'il en soit de ces conclusions, qui découlent d'une expérimentation souvent défectueuse (les vaccins employés étant trop peu concentrés ou préparés par des procédés altérant l'antigène), il est permis d'espérer que l'on obtiendra des résultats beaucoup plus manifestes lorsqu'on se servira de vaccins plus puissants et mieux préparés. Nous n'avons trouvé nulle part de travaux relatifs à l'emploi des vaccins de l'Institut Pasteur en gynécologie, et les essais que nous avons demandé de faire à nos camarades des services de gynécologie des hôpitaux de Lyon n'ont pas encore été suffisants pour que nous puissions nous prononcer sur les résultats obtenus. Nous publions néanmoins deux observations dues à l'obligeance de notre ami le docteur F. GIGNOUX, qui a bien voulu essayer le vaccin que nous préparons à l'Institut Bactériologique, dans le service du docteur MOLIN.

OBSERVATION XII (*inédite*)

(Docteur F. GIGNOUX, interne de M. le docteur MOLIN.)

C... Claudine, 19 ans, femme de chambre.

Entrée le 14 février 1924, dans le service du Docteur MOLIN, pour *salpingite aiguë bilatérale*. Grosse amélioration fonctionnelle à la suite de six injections de vaccin type Delbet.

Le 29 février 1924, nouvelle poussée douloureuse: gonorrhée uréthro-cervico-vaginale; utérus fixé, culs-de-sac blindés très douloureux.

On pratique huit injections à doses croissantes (1/4 à 2 cc.) de vaccin antigonococcique de l'Institut Bactériologique; lavages uré-

traux, cervicaux. Pas de réaction générale après les injections, mais chaque fois tuméfaction rouge, douloureuse, locale. Disparition des douleurs dès la première injection. Le 21 mars 1924, rien d'anormal, aucune douleur au toucher. Grosse diminution des sécrétions cervicales.

Deux examens bactériologiques de l'exsudat urétral pratiqués le 22 mars 1924 et le 25 mars 1924 ont montré la présence de *gonocoques* assez nombreux, extra-cellulaires, avec de nombreux diplocoques lancéolés gramiens comme microbes associés.

La nature gonococcique des manifestations présentées par cette malade n'était donc pas douteuse et, si la guérison complète n'a pas été obtenue, on doit cependant noter l'action très favorable du vaccin sur les phénomènes inflammatoires.

OBSERVATION XIII (*inédite*)

(Docteur F. GIGNOUX, interne de M. le docteur MOLIN.)

G... Germaine, 20 ans, lingère.

Ligamentopexie (Doléris) en 1920, par M. TAVERNIER. Revient, le 28 février 1924, pour de la *salpingite aiguë*. L'examen montre un utérus en situation normale, un cul-de-sal droit empâté et douloureux; à gauche, une masse annexielle du volume d'un œuf. Pas de sécrétion urétrale; pas de gonocoques dans les sécrétions cervicales, d'ailleurs faibles.

La malade reçoit huit injections de vaccin antigonococcique de l'Institut Bactériologique à doses croissantes (1/4 à 2 cc.). Pas de réaction générale, réactions locales intenses. Résultats: disparition rapide des douleurs; les lésions droites ont disparu; à gauche, pas de diminution notable.

Tels sont les résultats obtenus avec les stock-vaccins. Les *auto-vaccins* (préparés à l'aide de la culture de la sécrétion utérine) ont été peu employés: A. BÆCKEL les a essayés dans 3 cas: 1 succès, 1 échec, 1 cas était encore en traitement quand il fit sa communication.

En somme, comme dans les épидидymites, la vaccinothérapie semble agir surtout sur l'élément douleur, faisant disparaître rapidement les phénomènes inflammatoires. Elle semble indiquée dans les affections gynécologiques douloureuses, et doit toujours être essayée dans les annexites gonococciques avant de décider l'intervention chirurgicale.

CHAPITRE V

Vaccinothérapie des complications de la blennorragie par propagation, communes à l'Homme et la Femme.

Nous voulons parler de la *cystite*, de la *pyélite* et de la *pyélonéphrite* à gonocoques. Ces complications, relativement rares, ne nous retiendront pas longtemps.

La vaccinothérapie antigonococcique paraît simplement diminuer l'acuité des symptômes de ces complications : sédation des phénomènes douloureux, chute de la température. La pyurie serait au contraire plus rarement influencée par le vaccin.

CHAPITRE VI

Vaccinothérapie antigonococcique en ophtalmologie

Les vaccins tels que nous les concevons ayant été peu employés dans les manifestations oculaires de la gonococcie, nous ferons un court historique de la question, envisageant les résultats obtenus avec n'importe quel vaccin antigonococcique ; nous terminerons par une observation personnelle.

La vaccinothérapie antigonococcique a été employée soit dans l'ophtalmie purulente des nouveau-nés ou des adultes (conjonctivite gonococcique), soit dans l'iritis métastatique.

I. — Vaccinothérapie de l'ophtalmie purulente (conjonctivite gonococcique).

WEEKS, au XVI^e Congrès international de Médecine de Budapest, en 1909, apporte les résultats de son expérimentation avec le *vaccin de Wright* : ce vaccin n'aurait donné que des résultats très faibles.

En 1912, MAYOU, de Londres, estime que « les affections
« aiguës de la conjonctive, en particulier l'ophtalmie des
« nouveau-nés, sont justiciables des vaccins gonococci-
« ques, mais les résultats ne sont pas supérieurs à ceux
« donnés par le nitrate d'argent ».

En 1913, MITTENDORF a peu de résultats par le vaccin
dans les ophtalmies blennorragiques.

En 1913, CUENOD et PENEL, de Tunis, ont rapporté
huit cas de conjonctivites à gonocoques traités par un
vaccin contenant des gonocoques, cultivés suivant les métho-
des habituelles, et injectés *lavés* et *vivants* (vaccin préparé
par l'Institut Pasteur de Tunis). L'injection était suivie
au bout d'une demi-heure ou d'une heure d'une violente
fièvre (39° à 40°) précédée d'un grand frisson ; mais
l'élévation de température et les signes généraux très mar-
qués étaient de courte durée ; dès le lendemain, l'état gé-
néral était normal.

Dans ces huit observations, les auteurs ont constaté une
efficacité certaine de la vaccinothérapie.

En 1914, des essais plus nombreux ont été faits avec le
vaccin de Nicolle et Blaisot. Déjà, en 1913, CH. NICOLLE
et BLAIZOT (1), avaient montré l'action favorable de leur
vaccin dans l'ophtalmie purulente du nouveau-né :
« 24 cas traités ont donné 24 guérisons en 3 à 10 jours,
« les inoculations de vaccin étant répétées tous les jours
« ou tous les deux jours ; l'action curative est immédiate,
« le lendemain de la première inoculation le malade ouvre
« les yeux et l'intégrité de l'œil est de suite assurée ».

CUENOD et PENEL (2) apportent 18 nouvelles observa-

(1) CH. NICOLLE et BLAIZOT, *Académie des Sciences*, 1913.

(2) CUENOD et PENEL, *La Clinique Ophtalmologique*, février 1914.

fions de conjonctivites gonococciques traitées par le Dmègon avec d'excellents résultats.

DESCHAMPS obtient de bons résultats en traitant deux cas d'ophtalmie des nouveau-nés par le vaccin de Nicolle.

FROMAGET, de Bordeaux (1), publie une observation de guérison.

OFFRET a traité 32 cas d'ophtalmies gonococciques, dont 15 conjonctivites des nouveau-nés, par le vaccin de Nicolle et Blaizot ; ses conclusions sont assez réservées : il reconnaît que « le vaccin semble modifier très heureusement les symptômes inflammatoires des conjonctivites gonococciques du nouveau-né, mais que son action sur la sécrétion paraît moins nette puisque la durée du traitement a varié de huit jours à un mois, alors que toutes ces conjonctivites avaient été traitées de façon précoce », il constate que sur 9 cas de conjonctivites gonococciques uniquement traitées par le vaccin, il y a eu 2 cas d'érosions de la cornée, et que sur 6 cas d'ulcères de la cornée avec conjonctivite blennorragique, le vaccin a été peu actif, d'où la nécessité d'associer à la vaccinothérapie le traitement argentique.

BAR et LEQUEUX (2) ont publié leurs résultats obtenus à la Clinique Tarnier avec le vaccin de Nicolle et Blaizot : un cas de dacryocystite aiguë chez un nouveau-né a guéri complètement et définitivement en très peu de temps. Mais ils ont observé des cas d'ophtalmies purulentes du nouveau-né sur lesquels le vaccin de Nicolle n'a eu aucune action. Au point de vue traitement prophylactique chez le nouveau-né, en remplaçant l'instillation usuelle de nitrate

(1) FROMAGET, *Société de Médecine de Bordeaux*, 27 février 1914.

(2) BAR et LEQUEUX, *Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, 1913. 1914.

d'argent par celle de deux gouttes et demie de vaccin de Nicolle, sur 76 enfants ils ont eu 3 cas d'ophtalmie gonococcique, d'où l'inefficacité de cette méthode.

CH. ROCHE, de Marseille, a traité 4 cas de conjonctivite gonococcique des nouveau-nés par le Dmègon : il a obtenu de bons résultats, mais arrive aux mêmes conclusions qu'OFFRET, à savoir qu'il ne faut pas négliger le traitement local, en même temps que l'on emploie la vaccinothérapie.

CAPÉLAN (1) estime que le vaccin de Nicolle a une réelle valeur, mais certains succès obligent à ne pas abandonner le traitement classique.

A. DARIER, en 1917, a guéri, à l'aide de huit injections intra-musculaires de Dmègon, un cas grave de conjonctivite blennorragique de l'adulte. En 1919 (2), il relate les résultats des différents auteurs et son cas personnel.

SAUVINEAU, en 1919, rapporte l'observation d'un cas de conjonctivite gonococcique de l'adulte, avec menaces du côté de la cornée et arthrites graves, guéri par le Dmègon.

GLEWANT (3), en 1921, étudie le Dmègon dans le traitement de la conjonctivite gonococcique et note son action rapide sur les phénomènes inflammatoires, sur la sécrétion. Le Dmègon a donc une action analgésiante. En outre, la durée du traitement est diminuée (4 observations).

CECCHETTO, de Vérone, publie, en 1921, ses cas de conjonctivite gonococcique traités par différents vaccins depuis 1914 ; il a été très satisfait du vaccin de Nicolle,

(1) CAPÉLAN, *Thèse*, Bordeaux, 1918.

(2) A. DARIER, *La Clinique Ophtalmologique*, 1919.

(3) GLEWANT, *Archives Médicales Belges*, 1921.

sans autre thérapeutique locale, et a obtenu des guérisons sans complications cornéennes.

MORAX (1) a étudié l'action du vaccin de Nicolle dans 6 cas ; au début, le vaccin fut utilisé seul, mais, voyant l'absence de modifications et surtout, dans 2 cas, l'apparition d'ulcères cornéens, il a dû faire le traitement argentin ; il est donc très réservé sur l'efficacité du vaccin, et, actuellement (2), il laisse complètement de côté la vaccinothérapie dans le traitement des conjonctivites à gonocoques, et préconise le sérum de Stérian. Ajoutons que, au dernier Congrès d'Urologie, les rapporteurs ont montré que le sérum de Stérian n'avait aucune action spécifique et qu'il ne pouvait agir qu'à la façon d'un sérum ordinaire.

TEULIÈRES, en 1923, dans une étude d'ensemble sur les stock-vaccins en ophtalmologie, apporte les résultats suivants : il a traité, par le Dmègon ou le lipo-vaccin antigonococcique : 11 cas d'ophtalmies purulentes chez l'enfant (thérapeutique usuelle + lipo-antigono) : 3 guérisons, 2 insuccès, 6 cas : durée abrégée ; 8 cas d'ophtalmies purulentes de l'adulte : 3 cas favorables, 5 sans action du vaccin.

Enfin, ROSNOBLET a utilisé à Lyon, à la Clinique du professeur ROLLET, le Dmègon dans des cas graves d'ophtalmie gonococcique du nouveau-né, avec lésions cornéennes ; il admet que l'évolution de la maladie a paru favorablement influencée par l'emploi de ce vaccin (4 injections intra-musculaires de 0 cc. 5 faites à deux jours d'intervalle).

(1) MORAX, *Société d'Obstétrique*, 9 février 1914.

(2) MORAX, *Congrès d'Ophtalmologie*, 1922.

II. — Vaccinothérapie de l'iritis gonococcique métastatique.

JARVIS écrit (1) : « Cette complication grave de la « blennorrhagie, heureusement rare, paraît essentiellement « justiciable de la vaccinothérapie ». Et il rapporte un cas d'ARONSTAM et 4 cas d'EYRE et STEWART, sur lesquels il y a 2 guérisons rapides et 3 cas guéris respectivement au bout de 3, 4 et 6 semaines (un de ces cas datait de trois mois). Le fait le plus frappant signalé par ces auteurs anglais est l'atténuation très rapide de la douleur, particulièrement intense et rebelle dans cette maladie.

LANG, en 1911, et VANDEGRIFT, en 1912, utilisent la vaccinothérapie dans l'iritis blennorrhagique avec des résultats peu concluants.

REBER et LAWRENCE, de Philadelphie (2), ont publié 2 cas d'iritis gonococcique, traités l'un par une seule injection de vaccin de *Neisser sensibilisé* (100 millions de gonocoques morts), l'autre par un mélange de sérum et de vaccin de Neisser. Leurs conclusions sont les suivantes :

Le traitement de l'iritis gonococcique semble devoir devenir le plus souvent vaccinal ;

Dans les cas aigus, les stock-vaccins donnent de bons résultats, les vaccins sensibilisés ont toutefois un effet plus rapide ;

Après la guérison, il est probable que les vaccins non sensibilisés confèrent une immunité plus longue que les vaccins sensibilisés.

(1) JARVIS, *Presse Médicale*, 1910.

(2) W. REBER et G.-A. LAWRENCE, *La Clinique Ophtalmologique*, 1914.

En 1914, NICOLAS, FAVRE, MASSIA et GATÉ ont traité un cas d'ophtalmie métastatique par 8 injections de vaccin de Nicolle et ont vu survenir la guérison après la troisième injection.

Enfin TEULIÈRES a traité une iritis et une irido-cyclite gonococciques, là seconde très grave avec troubles de la cornée, par les moyens usuels, et dans le premier cas 5 injections, dans le deuxième 12 injections de Dmègon. Chez ces deux malades le vaccin a eu une action favorable très nette, surtout chez le deuxième, qui a guéri sans séquelles d'une forme très grave.

En somme, d'après les recherches de tous ces auteurs, il semble bien que la vaccinothérapie puisse, dans certains cas, donner de bons résultats en ophtalmologie ; elle devra toujours être associée au traitement local, et pourra, dans certains cas, abréger la durée de la maladie.

Il est probable, d'ailleurs, qu'avec l'emploi des vaccins actuels les résultats seront supérieurs à ceux que nous avons relatés.

Personnellement, nous n'avons qu'une observation très concluante de conjonctivite gonococcique de l'adulte traitée par le vaccin de l'Institut Bactériologique :

OBSERVATION XIV (*inédite*)

(Due à l'obligeance du Docteur TROSSAT, interne à la Clinique Ophtalmologique du professeur ROLLET.)

Conjonctivite purulente à gonocoques de l'œil gauche, avec ulcération cornéenne. Traitement local (nitrate et argyrol) et vaccinothérapie (vaccin de l'Institut Bactériologique). Guérison rapide.

B... Edouard, 20 ans.

Urétrite chronique gonococcique datant de cinq mois, mais depuis quinze jours, l'écoulement est un peu plus abondant.

Le 14 mars 1924, dans la matinée, l'œil gauche devient rouge ; dans la soirée, sécrétion abondante et œdème manifeste des paupières, avec douleurs lancinantes et photophobie.

Le 15 mars 1924, le malade, qui habite Paris, se présente aux Quinze-Vingt où on lui fait une injection intra-musculaire de lait et une instillation de nitrate d'argent.

Le 16 mars 1924, il se fait hospitaliser à l'Hôtel-Dieu de Lyon.

A l'entrée: O. D. normal; O. G. 2/3.

Conjonctivite purulente avec œdème des paupières. Présence de gonocoques. Rien d'anormal à la cornée. Instillation de nitrate d'argent à 1/100 matin et soir et d'argyrol à 1/10 toutes les trois heures.

Le 17 mars 1924, état stationnaire, mais les douleurs sont un peu moins vives; rien à la cornée. Même traitement local, auquel on joint une injection de lait et 1 cc. de vaccin antigono de l'Institut Bactériologique (en injection sous-cutanée).

Le 18 mars 1924, la réaction locale du vaccin a été vive et le malade accepte difficilement une seconde injection de 1 cc. 1/4 de vaccin.

A la cornée, léger trouble diffus et petite ulcération en coup d'ongle.

On remplace la solution de nitrate d'argent à 1/100 par une solution à 1/50 que l'on neutralise.

Le 19 mars 1924, amélioration de l'état de la cornée, les sécrétions sont moins abondantes, la douleur a disparu. Troisième injection de vaccin: 1 cc. 5. La réaction locale au niveau des injections est assez pénible.

Le 20 mars 1924, même traitement; vaccin: 1 cc. 5. L'ulcération cornéenne a disparu; il existe seulement un petit point trouble (comme une piqûre d'aiguille) dans le cadran supérieur. Vaccin: 1 cc. 5.

Le 21 mars 1924, état local des plus satisfaisants: il n'y a plus de photophobie, les sécrétions ont considérablement diminué. La cornée est entièrement normale.

Le malade a quitté l'hôpital complètement guéri.

CHAPITRE VII

Vaccinothérapie antigonococcique dans le rhumatisme blennorragique

La vaccinothérapie du rhumatisme blennorragique a fait l'objet de travaux extrêmement nombreux. Ayant indiqué, à propos de l'étude des différents vaccins (vaccin de Wright, Dmègon, lipo-vaccin, eucratol, vaccin formolé, etc...) les résultats obtenus avec ces vaccins dans le rhumatisme blennorragique, nous nous bornerons, dans ce chapitre, à étudier l'action du *vaccin type Pasteur*, constitué par des souches bien étudiées et à propriétés antigènes élevées.

Le rhumatisme blennorragique, dans toutes ses formes, est certainement la complication qui a été le plus souvent traitée par le vaccin, et celle aussi où les résultats ont été le plus favorables, ce qui ne veut pas dire que la vaccinothérapie soit une panacée, mettant toujours le clinicien à l'abri des échecs.

On sait que cliniquement le rhumatisme blennorragique se présente sous des formes extrêmement disparates : for-

mes arthralgiques, formes aiguës polyarticulaires, monoarthrite avec hydarthrose, formes pseudo-phlegmoneuses, formes ankylosantes, formes suppurées, rhumatisme chronique, etc..., et il faut savoir choisir la thérapeutique correspondant à chaque cas particulier, chaque forme clinique se présentant elle-même avec des variantes rendant la thérapeutique délicate et souvent discutable. C'est sans doute la raison des multiples traitements proposés dans le rhumatisme blennorragique.

Si nous mettons à part les formes suppurées qui relèvent presque toujours du traitement chirurgical, et certaines hydarthroses volumineuses qui nécessitent la ponction suivie ou non de la sérothérapie intra-articulaire (méthode de DEBRÉ et PARAF), toutes les autres formes nous paraissent justiciables de la vaccinothérapie.

Avant de publier nos observations personnelles, voyons quels ont été les résultats des autres auteurs.

MALTÊTE (1) a traité 4 cas (un rhumatisme subaigu localisé aux petites articulations des orteils ; une récurrence d'arthrite du tarse avec synovite ; un rhumatisme polyarticulaire récent ; un rhumatisme vertébral subaigu datant de deux mois) par le vaccin Pasteur ; il note la sédation de la douleur dans les 4 cas, mais n'observe qu'une seule guérison.

A. BŒCKEL a guéri une arthrite aiguë « sévère » du genou par six injections de vaccin Pasteur.

PAYENNEVILLE et ROUSSILLE ont chacun eu deux cas de guérison par ce vaccin.

Le vaccin de l'Institut Pasteur est employé couramment dans les hôpitaux parisiens et provinciaux pour le traite-

(1) MALTÊTE, *Thèse*, Bordeaux, 1922.

ment des arthrites et il nous aurait été facile de recueillir un grand nombre d'observations.

Nous avons personnellement traité 12 cas, très dissimulables comme allure clinique, avec le vaccin que nous préparons à l'Institut Bactériologique.

Voici les observations résumées :

OBSERVATION XV (*personnelle*)

*Rhumatisme gonococcique : forme arthralgique polyarticulaire.
Vaccinothérapie. Guérison.*

R..., veuve L... Marguerite, 41 ans.

La malade entre à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le docteur SAVY, le 13 juin 1923, pour des douleurs articulaires.

Antécédents héréditaires sans importance.

Antécédents personnels : à 22 ans, fièvre typhoïde suivie de pleurésie; en 1912, crise de rhumatisme articulaire aigu, avec articulations augmentées de volume, rouges et douloureuses, et fièvre, ayant nécessité le séjour au lit; en 1914, hématomèse avec douleurs gastriques, ayant actuellement complètement disparu.

Depuis le mois d'octobre 1922, la malade qui avait changé de travail et était obligée de se tenir continuellement debout, a constaté l'apparition de douleurs au niveau du cou-de-pied. Le soir, douleur plus vive et œdème localisé.

Depuis trois mois, la malade présente des pertes blanches très abondantes, qui sont jaunâtres, tachant le linge; elles s'accompagnent de douleurs à la miction: sensation de cuisson, de brûlure extrêmement vive.

Depuis deux mois, douleurs articulaires plus accusées.

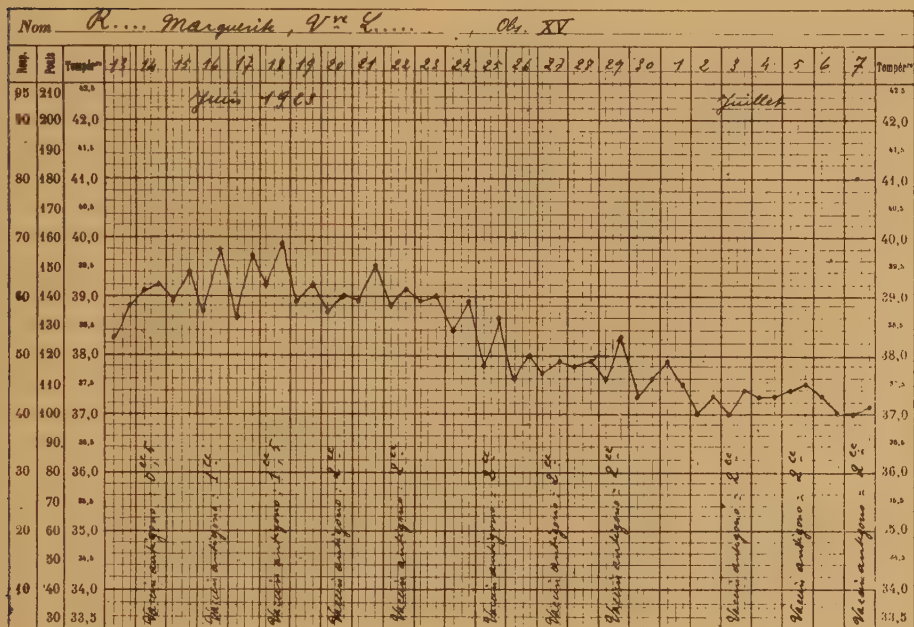
Quinze jours avant l'entrée, angine avec malaises généraux et courbature.

Le 11 juin 1923, apparition de douleurs très vives au niveau de la hanche droite, et dans l'épaule gauche, obligeant la malade à garder le lit et à rester immobile.

Dans les jours suivants, atteinte des petites articulations des doigts et de l'articulation temporo-maxillaire.

A l'entrée, malade présentant un assez bon état général, mais avec une température à 39°, accusant des douleurs dans la hanche droite et l'épaule gauche.

A l'examen : au niveau de la hanche droite, pas de modification des téguments; la palpation est très douloureuse au niveau de la face externe de l'articulation. Les mouvements de flexion de la



cuisse sur le bassin exécutés avec douceur sont limités, mais possibles.

A l'épaule gauche, de même, on ne trouve pas de rougeur ni d'œdème, mais une douleur vive à la palpation et à la mobilisation.

Au niveau des autres articulations, légère douleur provoquée par les mouvements. On note un léger degré de trismus.

La malade ne peut s'asseoir en raison des douleurs.

L'auscultation du cœur fait entendre un souffle post-systolique de la pointe, variant avec les mouvements respiratoires; léger éclat du deuxième bruit.

La tension artérielle est de $\frac{12,5}{7}$

L'examen de l'abdomen, du système nerveux, des urines, ne décèle rien d'anormal.

L'examen de la vulve montre l'absence de phénomènes inflammatoires aigus; il existe une urétrite chronique, sans phénomènes douloureux; la pression fait sortir de l'urètre une goutte purulente qui, examinée au microscope, montre de nombreux polynucléaires plus ou moins altérés, des gonocoques rares intra et extra-cellulaires avec des microbes associés variés (pseudo-diptériques, staphylocoques, etc.).

La vaccinothérapie est instituée dès l'entrée avec des doses élevées :

Le 14 juin 1923, vaccin antigonococcique : 0 cc. 5 (2 milliards de gonocoques.

Le 16 juin 1923, vaccin antigonococcique : 1 cc. (4 milliards).

— 18 — — 1 cc. 5 (6 milliards).

— 20 — — 2 cc. (8 milliards).

— 22 — — 2 cc. —

— 25 — — 2 cc. —

— 27 — — 2 cc. —

— 29 — — 2 cc. —

Le 3 juillet 1923, — 2 cc. —

— 5 — — 2 cc. —

— 7 — — 2 cc. —

Soit, en tout, onze injections sous-cutanées avec une dose globale de 76 milliards de gonocoques. A noter la disparition des douleurs après la 5^e injection; à partir de ce moment, la température descend et se maintient entre 37° et 38°, pour tomber à 37° après la 8^e injection.

Les réactions vaccinales générales (ascension thermique, malaises) et locales (accroissement des douleurs articulaires correspondant à la phase négative de Wright) n'ont été très marquées que pour la 2^e et la 3^e injection.

La malade quitte le service, guérie, le 2 septembre 1923.

OBSERVATION XVI (*personnelle*)

Rhumatisme gonococcique, discret et apyrétique, prédominant à l'épaule gauche (forme arthralgique). Guérison par la vaccination.

R... Berthe, 29 ans.

La malade entre à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le docteur Savy, le 20 juin 1923, pour des douleurs articulaires prédominant au niveau de l'épaule gauche.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ou personnels.

L'affection pour laquelle elle est hospitalisée remonte à une huitaine de jours, et a débuté par des douleurs dans l'épaule gauche et dans l'articulation sacro-iliaque gauche.

A l'entrée, bon état général, absence de fièvre.

Il n'existe pas de modification des téguments au niveau des articulations, mais des douleurs spontanées et provoquées, surtout au niveau de l'épaule; les mouvements sont possibles, quoique douloureux. L'examen des différents appareils est complètement négatif.

La malade présente des pertes vaginales abondantes, tachant le linge; il existe des douleurs à la miction. L'examen de la vulve montre des signes de blennorragie aiguë: la pression fait sourdre une grosse goutte de pus au niveau du méat urinaire et l'examen microscopique montre de très nombreux polynucléaires, les uns en bon état de conservation, les autres dégénérés, avec de très nombreux gonocoques intra-cellulaires (flore associée peu abondante: quelques cocci gardant le Gram).

A signaler que les douleurs articulaires n'ont pas cédé par le salicylate de soude.

On institue dès l'entrée un traitement par le stock-vaccin antigonococcique en injections sous-cutanées à doses élevées et progressivement croissantes:

Le 20 juin 1923, vaccin antigonococcique: 0 cc. 5 (2 milliards de gonocoques).

Le 22 juin 1923, vaccin antigonococcique: 1 cc. (4 milliards).

— 25 — — 1 cc. 5 (6 milliards).

— 27 — — 2 cc. (8 milliards).

Le 29 juin 1923, vaccin antigonococcique : 2 cc. (8 milliards).
— 3 juillet 1923, — 2 cc. —

La malade, après avoir reçu 6 injections, avec une dose totale de 36 milliards de gonocoques, sans avoir présenté aucune réaction vaccinale (sauf une très légère douleur au niveau de chaque piqure), quitte le service, complètement guérie, le 4 juillet 1923.

OBSERVATION XVII (*personnelle*)

Rhumatisme gonococcique, forme polyarticulaire aiguë. Traitement par le soufre colloïdal et le vaccin. Guérison.

D... Cathina, 24 ans.

La malade entre dans le service de M. le docteur SAVY, le 19 septembre 1923, pour des douleurs articulaires ayant débuté le 15 septembre 1923.

Antécédents sans intérêt.

Les douleurs ressenties quatre jours avant l'entrée, siégeaient au niveau de l'épaule droite, du genou droit et de l'index gauche. Ces articulations étaient augmentées de volume et rouges.

A signaler, avant ce séjour à l'Hôtel-Dieu, l'hospitalisation de la malade à la Charité, pour pertes blanches, sans douleurs à la miction.

L'examen pratiqué à l'entrée montre l'existence d'arthrites aiguës au niveau de l'épaule et du genou droits, du coude gauche et de l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index gauche ; les articulations atteintes sont douloureuses, œdématisées et rouges, avec un certain degré d'hyperthermie locale. Les mouvements spontanés sont extrêmement douloureux, les mouvements provoqués très limités par suite des douleurs.

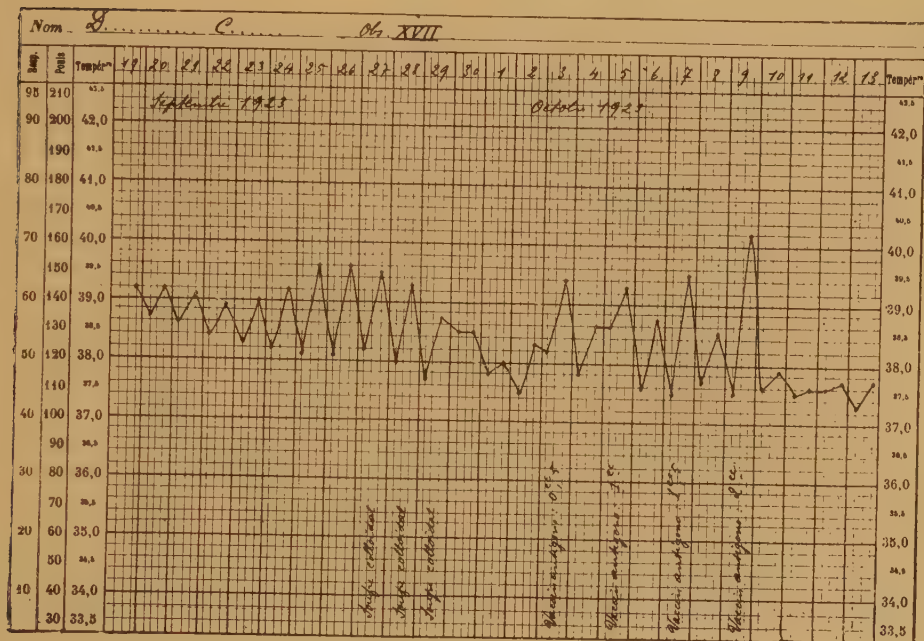
En présence de ces phénomènes, on porte le diagnostic de rhumatismes articulaires aigus, mais on n'obtient aucune amélioration par le salicylate de soude donné en ingestion à fortes doses.

On pense alors à un pseudo-rumatisme infectieux : une hémoculture, pratiquée lors d'un accès de température, reste stérile.

La thérapeutique instituée consiste en 3 injections de soufre colloïdal, à la suite desquelles il se produit une amélioration notable de l'état local et général de la malade.

L'examen de la vulve, pratiqué le 27 septembre 1923, montre l'existence d'une suppuration urétrale : une goutte de pus prélevée et examinée au microscope montre de très nombreux polynucléaires en bon état de conservation, et une flore microbienne constituée par des gonocoques intra-cellulaires, peu nombreux et de très nombreux bacilles pseudo-diphthériques.

Le diagnostic de rhumatisme blennorragique étant établi par



cet examen, on substitue à la thérapeutique soufrée la vaccinothérapie, et on fait :

Le 2 octobre 1923, vaccin antigonococcique : 0 cc. 5 (2 milliards).
 — 4 — — — 1 cc. (4 milliards).
 — 6 — — — 1 cc. 5 (6 milliards).
 — 8 — — — 2 cc. (8 milliards).

A noter, après chaque injection, l'existence d'une forte réaction vaccinale locale (rougeur, douleur au point injecté, exacerbation des douleurs articulaires) et générale [ascension thermique (voir

courbe de température), malaises généraux : inappétence, courbature, céphalalgie], qui fait cesser le traitement après la 4^e injection.

Malgré la faible quantité de vaccin injectée (20 milliards de gonocoques), on voit survenir alors la guérison des phénomènes articulaires, et, après quelques séances de massage, la malade quitte le service sans aucune raideur articulaire.

OBSERVATION XVIII (personnelle)

Arthrites gonococciques aiguës du poignet droit et de la tibio-tarsienne gauche, avec fièvre et hématurie par cystite. Immobilisation par un appareil plâtré et vaccinothérapie. Guérison.

R... Yvonne, 16 ans 1/2.

La malade est envoyée à l'Hôtel-Dieu dans le service de M. le docteur SAVY, pour des douleurs articulaires datant de 5 jours. Le début de l'affection s'est fait le 25 août 1923 par l'apparition de douleurs dans l'articulation tibio-tarsienne gauche et le lendemain au niveau du poignet droit, douleurs vives avec rougeur intense des téguments.

Depuis quelques jours, la malade avait des pertes blanches très abondantes, tachant le linge, sans troubles de la miction.

La température, prise à diverses reprises, s'est élevée jusqu'à 39°, 2.

L'examen montre les articulations du poignet droit et du cou-de-pied gauche tuméfiées, chaudes, douloureuses au toucher; la mobilisation est totalement impossible.

L'examen des différents appareils est entièrement négatif.

L'examen génital révèle la présence de pertes purulentes abondantes, ayant entraîné l'irritation des téguments voisins, avec présence de véritables petites ulcérations.

La pression fait sourdre au niveau de l'urètre une goutte de pus : l'examen cytologique montre de très nombreux polynucléaires dégénérés et l'examen bactériologique met en évidence quelques gonocoques, intra et extra-cellulaires, avec une flore associée très variée.

Quelques jours après l'entrée (le 10 septembre 1923), la malade présente des mictions fréquentes et douloureuses, avec hématurie

surtout terminale. Le cathétérisme urétral montre une capacité vésicale réduite et ramène des urines de coloration foncée, contenant du sang (réaction de Weber positive).

En présence de ces symptômes liés à l'infection gonococcique, on immobilise l'articulation tibio-tarsienne, très douloureuse, par un appareil plâtré (laissé 18 jours en place) et on institue la vaccinothérapie : 13 injections de stock-vaccin antigonococcique sont pratiquées, à des intervalles de deux jours, avec des doses progressivement croissantes de 1 cc., 1 cc. 5 et 2 cc. Le vaccin utilisé renfermant 4 milliards de gonocoques par centimètre cube, la malade reçoit, en tout, 98 milliards de gonocoques. A noter, après chaque injection, pratiquée sous la peau du flanc, l'existence d'une réaction vaccinale locale assez marquée (douleur, placard érythémateux autour du point inoculé), et l'absence complète de réaction vaccinale générale.

Dès le début du traitement par le vaccin, on note la rétrocession de l'arthrite du poignet droit. Après ablation du plâtre, le cou-de-pied gauche paraît normal (il n'y a plus ni œdème, ni rougeur), mais les mouvements provoqués sont limités et douloureux, et la marche est à peu près impossible en raison des douleurs persistantes.

Pendant un mois, on fait pratiquer, tous les 3 jours, une séance de massages. La malade se lève bientôt et marche sans claudication.

Elle quitte le service le 30 novembre 1923 : il n'existe aucune ankylose au niveau du cou-de-pied, tous les mouvements se font avec la plus grande facilité.

A signaler également la guérison très rapide de la cystite : il n'y a plus aucune douleur à la miction. L'examen génital fait, à la sortie, montre l'absence de goutte urétrale.

OBSERVATION XIX (personnelle)

Rhumatisme gonococcique polyarticulaire, avec hydarthrose du genou gauche. Guérison par la vaccinothérapie.

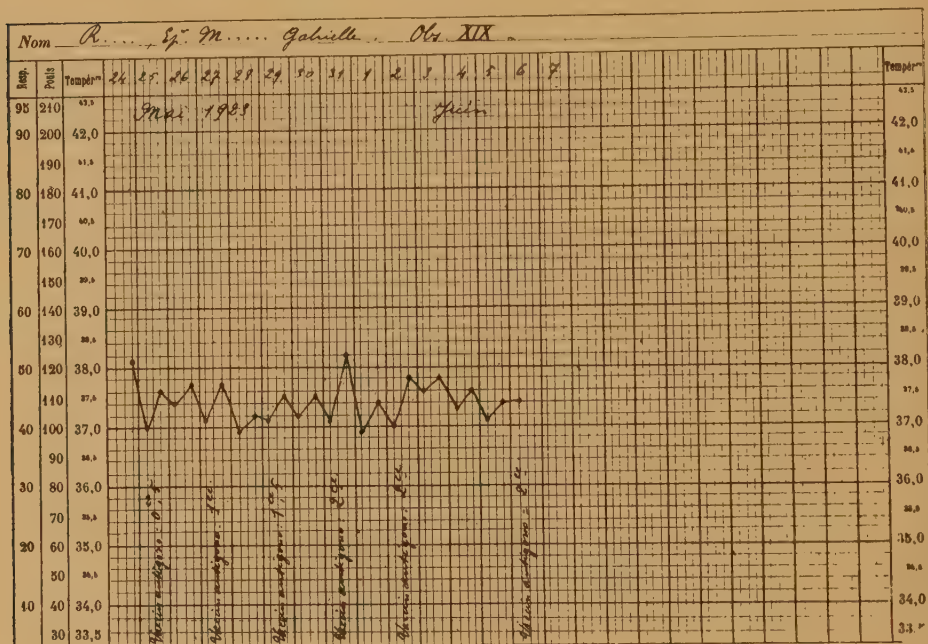
R..., ép. M... Gabrielle, 22 ans.

La malade entre à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le docteur

SAVY, le 24 mai 1923, pour des douleurs articulaires ayant débuté le 19 mai 1923.

Rien à signaler d'intéressant dans les antécédents héréditaires ou personnels.

Quinze jours avant l'entrée à l'hôpital, apparition de pertes vaginales abondantes, purulentes, s'accompagnant de douleurs à la miction (sensation de cuisson).



Le 19 mai 1923, après son travail de la journée, la malade se sent courbaturée et se plaint de torticolis et de douleur à la déglutition. Le lendemain (20 mai), apparition d'une douleur extrêmement vive au niveau du genou gauche, qui augmente rapidement de volume.

Le 22 mai, atteinte du coude droit et des petites articulations de la main gauche.

La température n'a pas été prise.

A l'entrée, assez bon état général, température à 38°, 2.

On constate au niveau de la main gauche la présence d'une tuméfaction surtout marquée sur la face dorsale, avec peau rouge et chaude. Les doigts, surtout le médus, sont en demi-flexion et ne peuvent être redressés à cause de la douleur.

Le genou gauche est globuleux, douloureux et l'on constate la présence d'un épanchement intra-articulaire.

Les autres articulations sont indemnes.

L'examen des différents viscères et du système nerveux est entièrement négatif.

Les urines, recueillies par cathétérisme, donnent un léger disque par l'acide azotique.

L'examen de la vulve montre l'existence d'une blennorrhagie aiguë : la pression fait sortir de l'urètre une grosse goutte de pus qui, examinée au microscope, montre la présence de nombreux polynucléaires dégénérés et de très nombreux gonocoques intra-cellulaires.

Le lendemain de l'entrée, on commence la vaccinothérapie :

Le 25 mai 1923, vaccin antigonococcique : 0 cc. 5 (2 milliards de gonocoques).

Le 27 mai 1923, vaccin antigonococcique : 1 cc. (4 milliards).

— 29 — — 1 cc. 5 (6 milliards).

— 31 — — 2 cc. (8 milliards).

— 2 juin 1923 — 2 cc. —

— 6 — — 2 cc. —

Soit une dose totale de 36 milliards de gonocoques, en six injections sous-cutanées.

A noter qu'après la 2^e injection, la malade se trouve améliorée, pouvant fléchir légèrement les doigts et les douleurs étant bien moins vives, mais elle a présenté une nouvelle localisation au niveau du tendon d'Achille. A noter également, depuis l'entrée, l'existence d'une douleur provoquée par les mouvements de la tête et au moment de la mastication (arthralgie de l'articulation temporo-maxillaire).

Le 31 mai 1923, c'est-à-dire après la 3^e injection, persistance de la douleur au niveau de la temporo-maxillaire, mais les autres localisations : hydarthrose du genou gauche, arthrite du coude droit, arthrite des petites articulations de la main gauche, inflammation

de la bourse séreuse du tendon d'Achille, sont complètement guéries.

La malade quitte l'hôpital le 7 juin 1923, ne souffrant plus du tout.

OBSERVATION XX (personnelle)

Blennorrhagie subaiguë à gonocoques. Arthrite du genou gauche, forme hydarthrose. Vaccinothérapie. Guérison.

D... Georges, 20 ans, étudiant.

Malade entré dans le service de M. le docteur FAVRE, le 3 février 1924.

Depuis le 29 décembre 1923, écoulement urétral survenu six jours après un coït suspect : suppuration peu abondante, sans vives douleurs ; simplement une légère cuisson après les mictions.

Depuis le 28 janvier 1924, douleurs dans le genou gauche, qui augmente progressivement de volume.

Le 3 février, à l'entrée à l'hôpital, on constate :

1° La présence d'un exsudat urétral purulent peu abondant, dont l'examen microscopique montre l'existence de *gonocoques* intra-cellulaires ;

2° Une arthrite du genou gauche : hydarthrose à évolution subaiguë ; l'articulation est globuleuse, avec un choc rotulien net : il y a certainement une grande quantité de liquide dans la synoviale, à tel point qu'on pense faire une ponction. Les douleurs spontanées sont assez vives, rendant la marche impossible, mais il existe surtout des douleurs provoquées au moindre contact.

On note déjà un certain degré d'atrophie des muscles de la cuisse et de la jambe.

La température oscille entre 37°,8 et 38°,7 ;

3° Des douleurs au niveau des petites articulations des doigts.

Dès l'entrée, on institue un traitement de l'urétrite par des grands lavages au permanganate et un traitement de l'arthrite par le stock-vaccin de l'Institut Bactériologique :

Le 4 février 1924, vaccin antigonococcique :	0 cc. 5 (2 milliards).
— 6 — — —	1 cc. 5 (6 milliards).
— 8 — — —	2 cc. (8 milliards).
— 10 — — —	2 cc. —

Le 12 février 1924, vaccin antigonococcique : 2 cc. (8 milliards).

— 14	—	—	2 cc.	—
------	---	---	-------	---

— 16	—	—	2 cc.	—
------	---	---	-------	---

Soit, en tout, 48 milliards de gonocoques en 7 injections.

Les réactions vaccinales ont été uniquement locales.

Réaction focale après la première injection.

Après la 4^e injection, on note une diminution très notable du volume de l'articulation qui est devenue indolore; les mouvements sont possibles, mais encore limités.

Le malade sort le 23 février 1924.

Il est revu dans le courant du mois suivant, complètement guéri et marchant normalement.

A noter que la blennorrhagie urétrale a guéri, après une semaine de lavages uréthro-vésicaux, donc bien avant l'arthrite.

OBSERVATION XXI (personnelle)

Arthrite gonococcique du genou gauche (forme hydarthrose).

Vaccinothérapie. Ponction de l'articulation et immobilisation dans un appareil plâtré. Ankylose.

T... Amélie, ép. C..., 17 ans 1/2.

La malade entre dans le service de M. le docteur Savy le 7 juin 1923.

Antécédents sans importance.

Depuis deux mois, pertes blanches abondantes, tachant le linge, ne s'accompagnant pas de douleurs à la miction.

Début de l'affection six semaines avant l'entrée par des douleurs vives dans les deux genoux, mais prédominant à gauche. Dès le début, le genou a augmenté de volume et est devenu très douloureux, obligeant la malade à garder le lit. Légère élévation thermique entre 38° et 39°. Quelques jours après, douleurs dans les épaules, mais qui n'ont pas persisté. Le traitement salicylé ordonné par le médecin n'a amené aucune diminution des douleurs qui, au contraire, ont été en augmentant progressivement d'intensité.

A l'entrée, température à 37°,6; douleurs extrêmement vives dans le genou gauche : aucun mouvement spontané ou provoqué

n'est possible, le simple poids des couvertures est douloureux. L'examen montre une jambe demi-fléchie en rotation externe, le genou est globuleux, la peau est rouge sur la face interne de l'articulation; il existe une légère hyperthermie locale. La palpation, même superficielle, est impossible en raison des douleurs.

L'examen viscéral est entièrement négatif.

L'examen de la vulve montre une grosse goutte de pus au niveau du méat urétral, et l'on y décèle de nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires.

Malgré l'absence de soins pendant un mois et demi, on essaye la vaccinothérapie, avec des doses élevées et des injections rapprochées :

Le 7 juin 1923, vaccin antigonococcique : 1 cc. (4 milliards).

— 9 — — — 2 cc. (8 milliards).

— 10 — — — 2 cc. —

— 11 — — — 2 cc. —

— 12 — — — 2 cc. —

— 13 — — — 2 cc. —

— 14 — — — 2 cc. —

— 15 — — — 2 cc. —

— 18 — — — 2 cc. —

Après ces 9 injections, il existe une amélioration nette : les douleurs en particulier ont diminué, et l'on peut toucher le genou sans que la malade ne pousse des cris, mais le gonflement n'a pas complètement disparu, et l'on fait passer la malade dans le service de chirurgie de M. le docteur Durand, où on lui fait (le 19 juin 1923) une ponction, qui ne ramène que du sang, et une immobilisation au moyen d'un appareil plâtré.

Le 5 juillet 1923, la malade est renvoyée dans le service de M. le docteur SAVY, où l'immobilisation est maintenue jusqu'au 17 août 1923 (des essais d'ablation du plâtre faits quinze jours avant ayant occasionné de vives douleurs). La vaccinothérapie a été reprise :

Le 7 juillet 1923, vaccin antigonococcique : 0 cc. 5 (2 milliards).

— 9 — — — 1 cc. (4 milliards).

— 16 — — — 1 cc. 5 (6 milliards).

— 18 — — — 2 cc. (8 milliards).

Le 21 juillet 1923, vaccin antigonococcique :	2 cc.	(8 milliards).
— 23 — — —	1 cc. 5	(6 milliards).
— 26 — — —	2 cc.	(8 milliards).
— 28 — — —	2 cc.	—
— 3 août 1923, vaccin antigonococcique :	2 cc.	(8 milliards).
— 6 — — —	2 cc.	—
— 8 — — —	2 cc.	—
— 10 — — —	2 cc.	—
— 13 — — —	2 cc.	—
— 16 — — —	2 cc.	—

Le 17 août 1923, après ablation du plâtre, on constate que l'articulation est encore un peu grosse, mais indolore à la palpation. L'ankylose n'est pas totale : de légers mouvements de flexion et d'extension sont possibles, et seuls ces mouvements provoquent une légère douleur.

On continue donc la vaccinothérapie :

Le 18 août 1923, vaccin antigonococcique :	2 cc.	(8 milliards).
— 20 — — —	2 cc.	—
— 22 — — —	2 cc.	—
— 24 — — —	2 cc.	—
— 27 — — —	2 cc.	—
— 29 — — —	2 cc.	—

Et l'on institue des séances de massage tous les deux jours.

Cette malade a eue, en tout, 29 injections de stock-vaccin antigonococcique, soit une dose globale de 214 milliards de gonocoques tués par la chaleur.

Après le traitement, le genou présente une ankylose presque complète, mais la palpation est complètement indolore.

La malade quitte le service le 17 novembre 1923 ; un examen de l'exsudat urétral, pratiqué le 15 novembre, montre encore la présence de nombreux gonocoques.

OBSERVATION XXII (*personnelle*)

Arthrite gonococcique du poignet gauche (forme pseudo-phlegmoneuse) ; guérison par la vaccinothérapie.

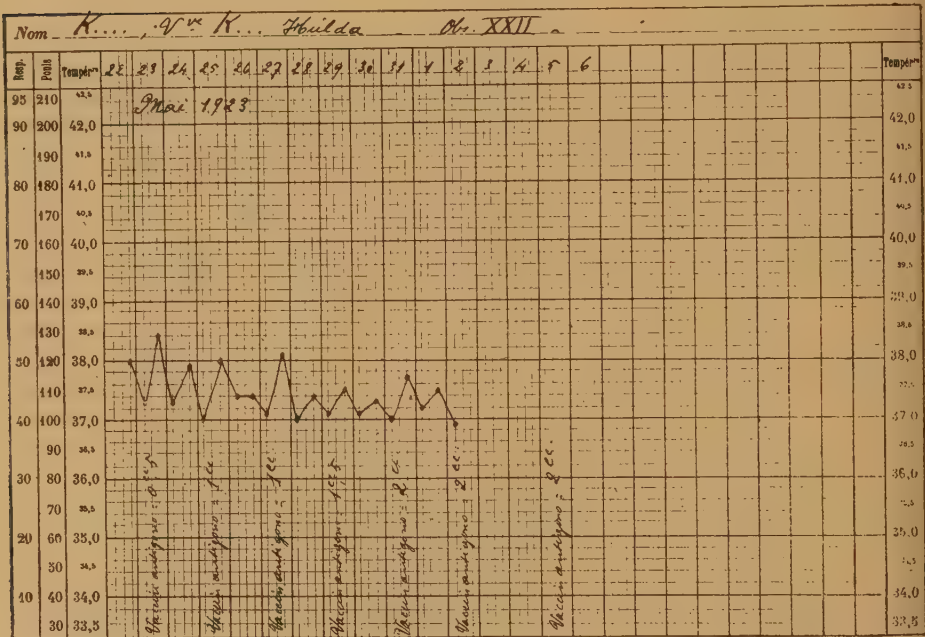
K..., veuve K... Hulda, 32 ans.

Malade entrée à l'Hôtel-Dieu, dans le service de notre maître,

M. le docteur SAVY, le 22 mai 1923, pour des douleurs articulaires localisées au poignet et à l'épaule gauches.

Antécédents héréditaires et personnels sans importance.

Le début de l'affection remonte à trois semaines avant l'admission à l'hôpital ; depuis cette époque, règles irrégulières, survenant à quinze jours d'intervalle seulement ; pertes blanches abondantes, tachant le linge, sans douleurs ni difficulté de la miction.



Une semaine avant l'entrée, apparition de douleurs dans l'épaule gauche, qui n'ont duré que quelques heures ; mais le lendemain, douleur extrêmement vive au niveau du poignet gauche, rendant tout mouvement impossible. A ce moment, tuméfaction allongée sur la face dorsale de la main, et ce n'est que quatre jours avant l'entrée que l'œdème a augmenté, prenant un aspect pseudo-phlegmoneux, si bien que l'on pense à un abcès ou un phlegmon qu'il faut inciser, d'où son envoi à l'Hôtel-Dieu.

A l'entrée, malade au teint pâle, assez amaigrie, accusant une

douleur vive au niveau du poignet gauche. La température est à 38°.

Le poignet gauche est œdématié, la main immobilisée en pronation. Tout mouvement spontané est impossible. Les doigts sont à demi fléchis.

La face dorsale de la main est recouverte d'œdème dur, rouge et chaud, avec point douloureux maximum au niveau de l'interligne articulaire, sur la ligne médiane. Les mouvements provoqués de flexion et d'extension réveillent la douleur en ce point. Les mouvements de latéralité sont indolores. L'œdème remonte jusqu'au niveau du coude. Pas de ganglion épithrochléen ni axillaire. Rien aux autres articulations.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire, des poumons, du tube digestif et du système nerveux est négatif.

Les urines, recueillies par cathétérisme, sont claires et donnent un léger disque par l'acide azotique (pus).

Pertes purulentes abondantes dans lesquelles l'examen microscopique révèle la présence de nombreux *gonocoques*.

La vaccinothérapie est commencée le lendemain de l'entrée :

Le 23 mai 1923, vaccin antigonococcique : 0 cc. 5 (2 milliards
[de gonocoques).

— 25 — — 1 cc. (4 milliards).

— 27 — — 1 cc. (4 milliards).

— 29 — — 1 cc. 5 (6 milliards).

— 31 — — 2 cc. (8 milliards).

— 2 juin 1923 — 2 cc. (8 milliards).

— 5 — — 2 cc. (8 milliards).

soit, en tout, 40 milliards de gonocoques. La malade quitte le service, le 5 juin 1923, complètement guérie : l'œdème a totalement disparu, et l'articulation a récupéré tous ses mouvements, qui se font sans aucune douleur. Les réactions vaccinales, locale ou générale, ont été minimes.

OBSERVATION XXIII (personnelle)

Arthrite gonococcique du coude gauche, forme pseudo-phlegmo-neuse. Immobilisation par un appareil plâtré et vaccinothérapie.

T..., ép. C... Marie, 36 ans.

Malade envoyée dans le service, le 2 août 1923, par M. le docteur SAVY, pour arthrite gonococcique du coude gauche.

Antécédents héréditaires et personnels sans importance ; mariée il y a deux mois ; depuis, pertes blanches qui ont duré une dizaine de jours, s'accompagnant de douleurs à la miction.

Quinze jours avant l'entrée, la malade ressent de vives douleurs au niveau du poignet gauche, qui est augmenté de volume et rouge.

Quelques jours après, apparition de douleurs violentes dans le coude gauche, gonflement rapide de l'articulation avec impotence complète du membre.

A l'entrée, bon état général, absence de fièvre. On constate un gros œdème au niveau du coude gauche, qui remonte le long du bras, avec rougeur pseudo-phlegmoneuse. Tout mouvement spontané ou provoqué est impossible en raison des douleurs.

L'examen viscéral est négatif.

L'examen de l'urètre montre l'existence d'une suppuration peu abondante : une goutte de pus ramenée de l'urètre est examinée au microscope ; on y voit de nombreux polynucléaires, non déformés, et quelques cellules épithéliales ; l'examen bactériologique montre de très nombreux *gonocoques*, intra-cellulaires surtout, avec comme flore associée quelques cocci à Gram + et des bacilles pseudo-diphtériques.

La malade reçoit, le jour de l'entrée (2 août 1923), une injection sous-cutanée de 1 cc. de vaccin antigonococcique (4 milliards de gonocoques chauffés).

Le 3 août 1923, en raison des douleurs, on immobilise l'articulation avec un appareil plâtré (docteur LERICHE).

Le 4 août 1923, deuxième injection de vaccin : 1 cc. 5 (6 milliards).

Le 6 août 1923, troisième injection : 2 cc. (8 milliards).

Après ces trois injections, les douleurs ont cessé et la malade quitte l'Hôtel-Dieu le 7 août 1923. Le traitement par le vaccin est continué chez elle, et après la cinquième injection, le gonflement ayant complètement disparu, le plâtre tombe de lui-même.

Quatre injections, à la dose de 2 cc., sont pratiquées ultérieurement.

Les réactions vaccinales ont été minimes et la malade n'a jamais présenté de fièvre.

La malade est revue en septembre 1923 : elle présente une ankylose partielle du coude ; on lui conseille des massages, mais elle refuse d'entrer à l'hôpital.

OBSERVATION XXIV (*personnelle*)

Péri-arthrite pseudo-phlegmoneuse tarso-métatarsienne droite à gonocoques. Vaccinothérapie. Guérison.

T.. Marinette, 20 ans.

La malade est envoyée à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. le docteur SAVY, pour une affection inflammatoire du pied droit. Les antécédents ne nous apprennent rien d'intéressant.

L'affection qui amène la malade à l'hôpital a débuté le 30 septembre 1923 par de vives douleurs au niveau du pied droit, rendant la marche presque impossible.

Dix jours avant, la malade avait présenté des douleurs (sensation de cuisson) à la miction, ayant suivi de six jours le coït infectant.

Depuis le début, la malade remarqua que son pied était enflé et accusa des douleurs telles que tout sommeil devint impossible.

L'examen clinique pratiqué le jour de l'entrée (2 octobre 1923) fait constater, au niveau de la partie externe du dos du pied droit, un œdème et une rougeur pseudo-phlegmoneux, s'étendant depuis la malléole externe jusqu'à la racine des orteils et intéressant plus les tissus péri-articulaires que les articulations elles-mêmes.

Le moindre mouvement du pied provoque une douleur extrêmement marquée. Par la palpation, on se rend compte que la douleur prédomine au niveau de l'articulation tarso-métatarsienne ; la douleur est moins vive au niveau de la médio-tarsienne. Rien à signaler au niveau de la tibio-tarsienne, ni aux autres articulations ; à noter toutefois une légère douleur à la mobilisation de la tibio-tarsienne gauche.

Les douleurs à la miction ont diminué, mais l'examen de la vulve montre une suppuration abondante de l'urètre et des glandes de Skene.

L'examen microscopique de la goutte urétrale montre de très nombreux polynucléaires dégénérés, avec une flore microbienne très abondante, constituée par de gros bâtonnets à Gram +, des cocci à Gram +, et des *gonocoques* intra et extra-cellulaires. Il n'existe pas d'engorgement des ganglions inguinaux.

La température est à 39°.

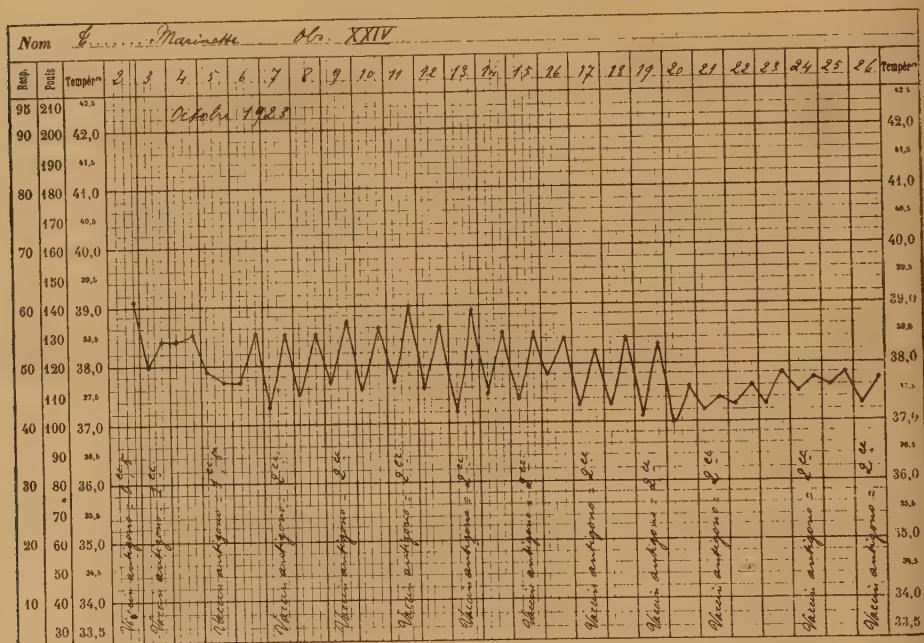
L'examen des différents viscères et du système nerveux est entièrement négatif.

On institue, dès le premier jour, un traitement par le vaccin antigonococcique de l'Institut Bactériologique.

Le 2 octobre 1923, vaccin antigonococcique : 0 cc. 5 (2 milliards).

— 3 — — — — — 1 cc. (4 milliards).

La première injection n'a été suivie d'aucune réaction vaccinale,



ni générale, ni locale ; la seconde a donné lieu à une légère réaction locale.

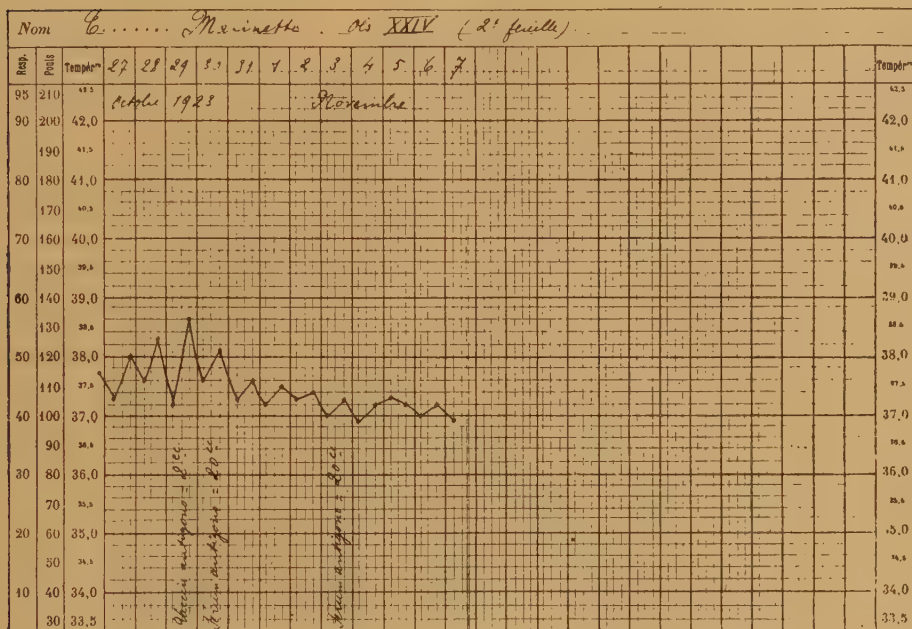
Le 5 octobre 1923, vaccin antigonococcique : 1 cc. 5 (6 milliards).

Ces trois premières injections semblent avoir une action nette sur la température qui descend, le 5 au soir, à 37° 7 (voir courbe ci-contre).

Le 7 octobre 1923, vaccin antigonococ. : 2 cc. (8 milliards).

— 9 — — — — 2 cc. —
 — II — — — — 2 cc. —
 — I3 — — — — 2 cc. —

On note, à la date du 13 octobre 1923, que les douleurs, l'œdème et la rougeur qui avaient augmenté les premiers jours du traitement, sont en voie de régression; la rougeur, en particulier, a complètement disparu.



Le 15 octobre 1923, vaccin antigonococ. : 2 cc. (8 milliards).

— 17	—	—	2 cc.	—
— 19	—	—	2 cc.	—
— 21	—	—	2 cc.	—
— 24	—	—	2 cc.	—
— 26	—	—	2 cc.	—
— 29	—	—	2 cc.	—

Après cette série d'injections, la péri-arthrite est considérablement améliorée, il n'y a plus d'œdème, mais il persiste une très légère douleur, n'empêchant pas cependant la marche.

On complète le traitement en faisant deux injections de sérum antigonococcique (injections sous-cutanées de 20 cc.) le 30 octobre et le 3 novembre 1923.

En même temps que les douleurs disparaissent complètement, et que la marche se fait normalement (il n'existe aucune ankylose), la température descend et se maintient aux environs de 37°.

Le traitement a compris, à part les deux injections de sérum, 14 injections de vaccin antigonococcique, soit une dose globale de 100 milliards de gonocoques chauffés.

OBSERVATION XXV (personnelle)

*Arthrite gonococcique de l'épaule gauche (forme ankylosante).
Guérison complète par les massages et la vaccinothérapie.*

I... Rose, 22 ans, couturière.

Malade entrée dans le service de M. le docteur FAVRE, le 19 février 1924, pour un rhumatisme de l'épaule gauche.

L'affection a débuté brusquement dix jours avant l'entrée, par une vive douleur au niveau de l'articulation de l'épaule gauche ; plusieurs jours avant, pertes blanches abondantes, tachant le linge, douleurs à la miction, dysménorrhée.

À l'entrée à l'hôpital, température subfébrile (38°), amaigrissement, et vives douleurs à l'occasion des mouvements. Il existe une arthrite subaiguë de l'épaule gauche, sans rougeur ni œdème, mais avec une tendance nette à l'ankylose : les mouvements d'abduction sont très limités (on peut à peine écarter le bras de la paroi thoracique), l'élévation du bras ne s'exécute que par un mouvement de bascule de l'omoplate ; les autres mouvements sont possibles, mais extrêmement douloureux. Pas de douleurs dans les autres articulations.

L'examen génital montre des pertes purulentes abondantes : goutte urétrale, suppuration des glandes de Skene, endocervicite.

L'examen bactériologique du pus urétral et cervical montre la présence de très nombreux polynucléaires avec de nombreux gonocoques intra-cellulaires et des microbes associés à Gram +.

La malade souffre du bas-ventre, les ganglions inguinaux droits sont enflammés et douloureux. Le reste de l'examen est entièrement négatif.

Dès l'entrée, on institue un traitement par le stock-vaccin de

l'Institut Bactériologique et des séances de massages et de mobilisation tous les deux jours :

Le 19 février 1924, vaccin antigonococ. : 0 cc. 5 (2 milliards).			
— 21	—	—	1 cc. (4 milliards).
— 23	—	—	1 cc. 5 (6 milliards).
— 25	—	—	2 cc. (8 milliards).
— 27	—	—	2 cc. —
— 29	—	—	2 cc. —
— 3 mars 1924	—	—	2 cc. —
— 5	—	—	2 cc. —
— 7	—	—	2 cc. —
— 10	—	—	2 cc. —
— 12	—	—	2 cc. —
— 14	—	—	2 cc. —

soit une dose globale de 84 milliards de gonocoques en 12 injections.

Réactions vaccinales légères (la température n'a pas dépassé 38° ; rougeur et douleur locales). Dès la cinquième injection, l'amélioration est considérable ; tous les mouvements de l'articulation peuvent être obtenus, mais il persiste quelques douleurs légères.

Après les 12 injections, la guérison est complète, la malade ne souffre plus du tout et porte le bras sur sa tête avec la plus grande facilité. Elle sort le 21 mars 1924.

OBSERVATION XXVI (personnelle)

Arthrite ankylosante de l'épaule droite. Gonocoques décelés par spermo-culture. Massages et auto-vaccinothérapie. Guérison.

D... Francis, ajusteur, 28 ans.

Malade entré dans le service de M. le docteur FAVRE, le 20 décembre 1923, venant d'un autre service où l'on avait pensé à une arthrite bacillaire, en raison de l'absence d'étiologie et de l'examen radiographique.

Le malade avoué avoir eu, en octobre, un écoulement urétral,

survenu 8 jours après un coït, tachant la chemise, de teinte verdâtre, ayant guéri spontanément en une dizaine de jours.

Le 18 novembre 1923, il présenta une douleur légère dans l'épaule droite, dont l'intensité s'accrut progressivement, si bien que 3 jours après il ne pouvait faire aucun mouvement avec son articulation.

A l'entrée, rhumatisme ankylosant de l'épaule droite, avec limitation de tous les mouvements et un point très douloureux à la pression au niveau de la face antérieure de l'articulation. Peu de gonflement. Température entre 37° et 38°. Le malade souffre également d'arthralgies dans les articulations métacarpo-phalangiennes de la main droite, et de douleurs névralgiques dans le cou, le long du sterno-cléido-mastoïdien droit. Les douleurs empêchent le sommeil.

Un *examen bactériologique* est fait le 20 décembre 1923 à l'Institut Bactériologique :

1° Absence d'exsudat urétral ;

2° Récolte du *sperme* : l'examen direct du sperme montre des spermatozoïdes normaux comme morphologie et mobilité ; pas de gonocoques, mais des cocci en petites chaînes et en amas prenant le Gram ;

La spermo-culture (méthode de Giscard modifiée) donne, après 24 heures, des colonies séparées de *gonocoques*, d'entérocoques et de staphylocoques sur tous les tubes.

Un *auto-vaccin* est préparé avec :

Gonocoques	2 milliards.
Entérocoques	1 milliard.
Staphylocoques	1 milliard.

par centimètre cube.

Le traitement (massages et auto-vaccin) est institué :

Le 26 décembre 1923 : auto-vaccin.....	0 cc. 5 ;
Le 28 décembre 1923 : —	1 cc. ;
Le 30 décembre 1923 : —	1 cc. 5 ;
Le 1 ^{er} janvier 1924 : —	2 cc. ;
Le 3 janvier 1924 : —	2 cc. ;
Le 5 janvier 1924 : —	2 cc. ;
Le 8 janvier 1924 : —	2 cc.

A la suite de ces 7 injections sous-cutanées d'auto-vaccin, les

douleurs ont complètement disparu et les mouvements de l'épaule peuvent s'exécuter presque normalement.

Le malade a quitté l'hôpital le 5 janvier 1924 et est revenu le 8 pour sa dernière injection.

A noter l'existence de réactions vaccinales générales assez intenses (deux fois la température est montée à 39° le soir de la piqûre).

Nos observations peuvent se résumer en :

1° *Deux formes arthralgiques* (Obs. XV et XVI), où la guérison a été obtenue après 11 injections dans un cas et 6 dans l'autre ;

2° *Trois formes aiguës polyarticulaires* (Obs. XVII, XVIII et XIX), qui ont guéri toutes les trois après un nombre d'injections variable (4, 13, 6).

Dans l'Obs. XVII, le diagnostic étiologique ne fut pas fait tout de suite et des injections de soufre colloïdal précédèrent le traitement vaccinal.

Dans l'Obs. XVIII, une cystite accompagnant le rhumatisme a guéri par le vaccin.

Dans l'Obs. XIX, la malade présentait une hydarthrose du genou qui guérit par la vaccinothérapie ;

3° *Trois formes hydarthrodiales* : la première (Obs. XX) a guéri par 7 injections, la deuxième (Obs. XXI) qui n'avait pas été traitée pendant six semaines, avant l'entrée à l'hôpital, a résisté à tous les traitements et s'est terminée par ankylose. Nous la comptons comme un échec de la vaccinothérapie.

4° *Trois formes pseudo-phlegmoneuses* : 2 guérisons et 1 échec, ce dernier sans doute dû à la conduite défectueuse du traitement (malade n'étant restée que 5 jours à l'hôpital).

A noter que dans l'Obs. XXIV, on a fait, outre le traitement vaccinal, 2 injections de sérum antigonococcique ;

5° *Deux formes ankylosantes*, la première (Obs. XXV) guérie par 12 injections de stock-vaccin, la deuxième (Obs. XXVI) par un *auto-vaccin* préparé à l'aide d'une spermo-culture.

Soit, en tout, 12 cas de rhumatisme gonococcique traités par le vaccin antigonococcique, avec 10 guérisons et 2 échecs.

La vaccinothérapie nous paraît donc donner le plus souvent d'excellents résultats dans le rhumatisme blennorragique.

Elle agit tout d'abord sur l'*élément douleur* qu'elle fait disparaître assez rapidement, mais cependant moins rapidement que le sérum (une action rapide du vaccin doit être interprétée comme due au choc protéinique), c'est pourquoi nous conseillons, dans les formes très douloureuses, d'instituer en même temps et d'emblée un traitement par le sérum et le vaccin, la sérothérapie agissant vite, mais son effet s'épuisant rapidement, la vaccinothérapie, au contraire, agissant lentement, mais ayant une action prolongée. Dans quelques cas, pour lutter contre la douleur trop intense, nous avons été obligé de recourir à l'immobilisation au moyen d'appareils plâtrés ; cette immobilisation doit toujours être très courte, et suivie de *massages* pour éviter l'ankylose ; nous préconisons les massages et la mobilisation, conjointement à la vaccinothérapie, dans tous les cas où ils seront possibles.

La vaccinothérapie agit sur l'*épanchement intra-articulaire* qui diminue peu à peu et finit par disparaître complètement.

Elle agit également sur la *rougeur* et l'*œdème péri-articulaire* qui diminuent rapidement, à tel point que nous avons eu de beaux succès dans des formes pseudo-phlegmoneuses graves.

Dans les formes ankylosantes, elle permet une *reprise rapide des mouvements passifs et actifs* de l'articulation malade ; nous avons noté la restitution *ad integrum* dans les deux cas que nous avons traités simultanément par le vaccin et la mobilisation précoce.

L'*atrophie musculaire*, qui était autrefois, avec l'ankylose, une des conséquences presque fatale de l'arthrite blennorragique, n'a pas été notée, à titre de séquelle, dans les cas que nous avons traités par le vaccin.

La *température*, enfin, est nettement influencée par le vaccin et nous renvoyons le lecteur aux courbes thermiques accompagnant quelques-unes de nos observations.

La *durée de l'affection* est certainement *abrégée* par le traitement vaccinal : la ténacité de certaines hydarthroses blennorragiques est bien connue, et nous n'avons pas besoin d'insister sur ce sujet.

Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter par le vaccin de *rhumatisme chronique blennorragique*, et bien qu'ayant eu la possibilité de voir, au cours de six mois passés à l'hospice du Perron, 32 cas de rhumatisme chronique, dans aucun de ces cas l'étiologie gonococcique n'a pu être relevée.

Quant aux *formes suppurées* que nous avons observées, nous les avons immédiatement envoyées dans les services de chirurgie, n'ayant pas osé tenter un traitement vaccinal qui, faisant perdre du temps aux malades, aurait pu avoir pour eux de graves conséquences.

En résumé, la vaccinothérapie est indiquée dans les

arthralgies simples et les rhumatismes blennorragiques généralisés dans toutes leurs formes, dans certaines hydarthroses (formes subaiguës), dans les péri-arthrites pseudo-phlegmoneuses et dans les formes plastiques ankylosantes.

Elle est contre-indiquée dans les formes suppurées et les formes hydarthrodiales aiguës ou suraiguës.

CHAPITRE VIII

Vaccinothérapie dans la septicémie à gonocoques

Nous n'avons pas d'observation personnelle de septicémie à gonocoques traitée par le vaccin ; bien qu'ayant eu l'occasion de voir deux cas de gonococcémie au début de nos recherches, nous appuyant sur les idées de WRIGHT, nous n'avons pas jugé opportun d'essayer dans ces cas la vaccinothérapie ; d'ailleurs l'un de ces malades, chez lequel nous avons pu isoler le gonocoque par hémoculture (le sujet était porteur d'un exsudat urétral à gonocoques), a été atteint secondairement d'arthrites suppurées multiples ayant nécessité l'amputation d'une cuisse et est mort quelque temps après avec une multitude de petits abcès pulmonaires.

Certains auteurs ont cependant traité avec succès des cas de gonococcémie par des stock-vaccins ou des auto-vaccins antigonococciques.

(1) DIEULAFOY (1) a traité par le vaccin de Wright 2 cas de septicémie à gonocoques qui se sont terminés par la gué-

(1) DIEULAFOY, *Académie de Médecine*, mai 1909.

rison, mais qui ont été suivis de l'apparition d'une fièvre typhoïde.

JARVIS (1) rapporte, outre les 2 cas de DIEULAFOY, 1 cas d'EYRE et STEWART où le traitement vaccinal a produit une amélioration très marquée, et 3 cas d'IRONS, moins démonstratifs : l'un des sujets est mort, le deuxième n'a subi aucune amélioration, le troisième a guéri, mais avec une lenteur telle que l'auteur se demande si la vaccinothérapie a joué un rôle dans ce résultat.

MINET et DEBAINS (2) rapportent l'observation de BLOCH et HÉBERT (3) où une septicémie à forme de fièvre intermittente disparut à la quatrième injection d'auto-vaccin, et l'observation de TAPIE et RISER (4) où l'identification du gonocoque isolé par hémoculture fut faite par M. NICOLLE, qui guérit à la suite de la première injection d'auto-vaccin.

Enfin LAMY (5) a rapporté l'observation d'une femme atteinte de septicémie à gonocoques d'origine indéterminée (un prélèvement fait au niveau du col utérin ne montra pas de gonocoques) et qui guérit à la suite de 5 injections d'hétéro-vaccin et 6 injections d'auto-vaccin.

Ces quelques résultats positifs justifient l'emploi de la vaccinothérapie dans les septicémies à gonocoques.

Signalons que, dans certaines de ces observations, d'autres tentatives de traitement (sérothérapie, auto-hémothérapie, injections d'électrargol) avaient été infructueuses, ce qui ne prouve pas d'ailleurs que les effets de la vaccination antigonococcique aient été d'ordre spécifique.

(1) JARVIS, *Presse Médicale*, 5 mars 1910.

(2) MINET et DEBAINS, *Congrès d'Urologie*, Paris, 1923.

(3) BLOCH et HÉBERT, *Société Médicale des Hôpitaux*, février 1920.

(4) TAPIE et RISER, *Société Médicale des Hôpitaux*, juin 1922.

(5) LAMY, *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 5 mars 1923.

CONCLUSIONS

Ce travail a pour objet l'étude des vaccins microbiens spécifiques employés par voie sous-cutanée.

I. — Préparation et mode d'emploi.

1° La plupart des vaccins utilisés dans le traitement de la blennorrhagie et de ses complications ont des propriétés antigènes faibles (concentration insuffisante, altération par le mode de stérilisation);

2° La préparation des vaccins antigonococciques exige une connaissance bactériologique toute spéciale du gonocoque; nous avons étudié particulièrement les conditions et les milieux de culture de ce microbe : les milieux au foie, qui donnent des cultures abondantes, conviennent particulièrement à la préparation du vaccin ;

3° Le *stock-vaccin* antigonococcique doit être polyvalent, c'est-à-dire composé d'un grand nombre de races de gonocoques isolés d'infections diverses.

La concentration microbienne doit être élevée (2 à 6 milliards par centimètre cube).

Nous recommandons l'emploi de l'eau physiologique comme excipient, la stérilisation par la chaleur à 55° (les antiseptiques doivent être rejetés), l'exécution minutieuse

des épreuves de contrôle (pureté et stérilité). Nous donnons la préférence aux stock-vaccins antigonococciques purs, c'est-à-dire sans addition d'autres microbes.

La technique de préparation comprend plusieurs temps : ensemencement, récolte, dilution et numération des microbes, stérilisation.

4° Les *auto-vaccins* sont préparés de la même façon, avec le gonocoque isolé des produits pathologiques du malade. On peut lui adjoindre les microbes d'association variables dans chaque cas, car ceux-ci paraissent jouer un rôle assez important dans l'urétrite chronique et certaines complications de la blennorrhagie. La température de stérilisation varie avec chaque échantillon.

5° Le vaccin antigonococcique doit être employé en injections sous-cutanées, faites à doses progressivement croissantes, tous les deux jours.

Les réactions vaccinales sont de trois ordres : générale, locale et focale ; fréquentes, mais variables suivant les sujets, elles ne contre-indiquent qu'exceptionnellement le traitement.

II. — Indications et résultats.

La vaccinothérapie est applicable aux blennorrhagies qui ont résisté aux lavages ; les auto-vaccins sont particulièrement indiqués dans la blennorrhagie chronique, où le gonocoque ne peut souvent être décelé que par spermo-culture.

Les complications locales de la blennorrhagie, en particulier la prostatite et l'épididymite, sont souvent améliorées par le vaccin.

Les résultats favorables obtenus en gynécologie et en ophtalmologie doivent faire associer la bactériothérapie au traitement local de ces affections.

Le rhumatisme blennorragique, dans la plupart de ses formes, est favorablement influencé par la vaccinothérapie.

Dans les septicémies à gonocoques, quelques résultats heureux ont été observés.

Nous apportons 26 observations, inédites ou personnelles, se décomposant en :

11 urétrites aiguës ou chroniques : 9 guérisons, 2 échecs ;

2 annexites : amélioration ;

1 conjonctivite purulente de l'adulte : guérison ;

12 rhumatismes : 10 guérisons, 2 échecs.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
P. COURMONT.

Vu :

LE DOYEN,

JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 14 avril 1924.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

Vaccinothérapie. — Principaux vaccins antigonococciques.

Vaccinothérapie en général.

- AUBERTIN. — Les principes de la vaccinothérapie. (*Le Progrès Médical*, n° 18, 30 avril 1921.)
- BASS (A.). — Essai de vaccinothérapie par voie cutanée. (*Soc. de Biol.*, 2 juin 1923.)
- De la vaccinothérapie au moyen des pansements d'origine microbienne. (*Soc. de Biol.*, 30 juin 1923.)
- BESREDKA (A.). — Vaccination par voie buccale et vaccination locale. (*Annales de l'Institut Pasteur et C. R. Soc. de Biol.*, de 1918 à 1924.)
- COURMONT (J.) et ROCHAIX (A.). — De l'immunisation antitoxique par la vaccination antityphique intestinale. (*Acad. des Sc.*, 20 mars, 10 avril 1911.)
- COURMONT (P.). — Leçon sur l'immunité. (Cours pour le Diplôme Sup. d'Hyg., 3 mai 1922.)
- L'œuvre de Pasteur en Médecine. (*Journ. de Méd. de Lyon*, n° 91, 20 octobre 1923.)
- DELATER. — De l'immunisation locale à l'immunité générale. (*La Presse Médicale*, n° 1, 2 janvier 1924.)
- GAULTIER (R.). — Les opsonines et la thérapeutique opsonisante par les vaccins de Wright. (*Les Actualités Médicales*, Paris, 1909.)

- LEVADITI (C.) et BANU (G.). — Rôle de la lésion locale provoquée par les vaccins dans la genèse des anticorps agglutinants. (*Presse Médicale*, p. 735, 16 octobre 1920.)
- MINET (H.) et DEBAINS (E.). — Etat actuel de la vaccinothérapie et de la sérothérapie dans la gonococcie. (*Rapport à l'Association Française d'Urologie*, Paris, octobre 1923.)
- NICOLAS (J.), GATÉ (J.), DUPASQUIER (D.) et LEBEUF (F.). — Hémothérapie dans la furunculose. (*C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 19 février 1923 et 16 avril 1923.)
- NICOLLE (M.). — Les Antigènes et les Anticorps. (Masson, 1920.)
- ROCHAIX (A.). — Leçon sur la Phagocytose et les Opsonines. (Cours pour le Diplôme d'Hyg., 4 avril 1922.)
- Leçon sur la Vaccination. (*Id.*, 25 avril 1922.)
- SÉZARY (A.). — La vaccinothérapie, ses principes, sa technique, ses résultats. (*Journal Médical Français*, p. 101, mars 1919.)
- WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRISSAUD (E.). — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasiq. (*Presse Médicale*, 5 mars 1921.)
- WRIGHT (A.-E.). — Vaccinothérapie. (*Britisch. Med. Journal*, I, p. 122, II, p. 112, 1900 ; I, p. 336, 642, 649, 1072, II, p. 1226, 1901.)
- Principes et emploi de la vaccinothérapie. (Communication à la Soc. Royale de Londres, 1903) ; (Communication au LXXX^e Congrès des Natur. et Méd. allemands, à Cologne, 20-25 septembre 1908.)
- (*Centralblatt f. Chirurgie*, n° 46, p. 1368, 14 novembre 1908.)
- Studies on immunisation. (*London Archibald Constable*, 1909) ; (*The Lancet*, 26 janvier 1918 et 15 juin 1918.)
- Nouveaux principes d'immunisation appliqués à la thérapeutique vaccinnante. (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 2, p. 107, février 1923.)

WRIGHT and DOUGLAS. — *Proceed. of the Royal Soc. London*, vol. LXXIV, 1905. (*The Lancet*, 1905.)

Vaccinothérapie antigonococcique en général.

BONNAMOUR (S.) et SALLE (R.). — Sérothérapie et vaccinothérapie de la blennorrhagie. (*Lyon Médical*, avril 1914.)

BONNET (MAURICE). — La vaccinothérapie dans les infections gonococciques. (*Soc. de Méd. de Nancy*, 11 juillet 1923.)

BRUCK. — Sur le traitement spécifique du processus gonococcique. (*Deutsche Med. Woch.*, n° 11, 1909.)

CRUVEILHIER (L.). — Vaccinothérapie antigonococcique. (*Le Journal Médical Français*, p. 124, 1919.)

DANILEWITCH (K.-A.). — Le traitement des affections gonococciques par le vaccin et le sérum. (*The Urologic and Cutaneous Review*, vol. XXIV, n° 4, p. 196, avril 1920.) (*Journal d'Urologie*, p. 78, 1921.)

FRIGAUX (L.). — L'évolution des idées en thérapeutique antigonococcique. (*Evol. Méd. Chir.*, n° 1, janvier 1924.)

GÉRARD (M.). — Le traitement de la gonococcie par la vaccinothérapie et la sérothérapie. Etat actuel de la question. (*Pratique Médicale Française*, n° 2, p. 51, janvier 1924.)

HERMANS (P.) et VAN DEN BRANDEN (F.). — La vaccinothérapie du gonocoque. Rapport présenté à la Société Belge d'Urologie. (*Journal d'Urologie*, p. 461, 1920.)

HUDELO (M.). — Article « Gonococcie ». (*Nouveau Traité de Médecine*, Masson, 1920.)

PARAF (J.). — La sérothérapie antigonococcique. (*Thèse*, Paris, 1919.)

REITER. — Les principes de la vaccinothérapie antigonococcique. (*Berlin. Klin. Woch.*, n° 27, 1909.)

RICHARD (G.-H.). — Vaccinothérapie et sérothérapie antigonococciques. (*Journal d'Urologie*, p. 513, 1921.)

SALLE (R.). — Sérothérapie et vaccinothérapie antigonococciques. (*Thèse*, n° 82, Lyon, 1913-1914.)

Vaccin de Wright.

BONNAMOUR (S.). — Deux observations de rhumatisme blennorragique traité par le vaccin gonococcique de Wright. (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 28 mai 1912.) (*Lyon Médical*, p. 1403, 23 juin 1912.)

— Le vaccin gonococcique de Wright dans le traitement du rhumatisme blennorragique. (Même Société.) (*Lyon Médical*, p. 1407, 1912.)

— Le vaccin gonococcique de Wright dans le traitement du rhumatisme blennorragique. (*Revue Intern. de Méd. et de Chir.*, Paris, 10 octobre 1912.)

JARVIS (C.). — La vaccinothérapie des infections gonococciques par la méthode opsonisante de Wright. (*Presse Médicale*, p. 161-164, 5 mars 1910.)

MAININI (C.). — L'action du vaccin gonococcique sur les arthrites à gonocoques. (*Presse Médicale*, n° 5, p. 40, 16 janvier 1909.)

MAUTÉ (A.). — Traitement de quelques affections à staphylocoques et à gonocoques par des vaccins préparés suivant la méthode de Wright. (*Soc. de Biol.*, p. 517, 27 mars 1909.)

— Essais de vaccination dans la blennorragie aiguë chez l'homme (*Journal des Praticiens*, n° 32, 7 août 1909.)

— Pratique vaccinothérapique. (*Consultations Médicales Françaises*, n° 29.)

— Ma pratique de la vaccinothérapie. (*Presse Médicale*, p. 201, 15 mars 1911.)

Vaccin de M. Renaud.

CHAUVET (St.). — Traitement actuel du rhumatisme blennorragique. (*L'Œuvre Médico-Chirurgicale*, n° 68, 1912.)

MALLETERRE (F.). — Les sérums et les vaccins dans le traitement actuel du rhumatisme et de l'orchite blennorragiques. (*Thèse*, n° 357, Paris, 1912-1913.)

RENAUD (M.). — Immunisation préventive et thérapeutique par de nouveaux vaccins obtenus grâce aux rayons ultra-violets. (*Revue Gén. de Clin. et de Thérap.* XXV, Paris, 1911.)

Virus-vaccins sensibilisés.

BESREDKA (A.). — De l'immunisation active contre la peste, le choléra et l'infection typhique. (*Annales de l'Institut Pasteur*, p. 918, 1902 ; *C. R. Acad. des Sc.* t. CXXXIV, p. 1330, 1902 ; *Bulletin de l'Institut Pasteur*, p. 241, 1910.)

BROUGHTON-ALCOCK (W.). — Essais de vaccinothérapie par les virus-vaccins sensibilisés de Besredka. (*Soc. de Biol.*, p. 623, 15 mars 1913.)

CRUVEILHIER (L.). — Traitement antigonococcique au moyen d'injections sous-cutanées de virus-vaccins sensibilisés vivants. (*Soc. de Biol.*, 4 janvier 1913.)

- Traitement de l'orchite blennorragique au moyen d'injections sous-cutanées de virus-vaccins sensibilisés de Besredka. (*Soc. de Biol.*, 19 avril 1913.)
- Traitement des complications utéro-annexielles de la blennorragie au moyen d'injections sous-cutanées de virus-vaccins sensibilisés de Besredka. (*Soc. de Biol.*, 28 juin 1913.)
- Traitement du rhumatisme blennorragique aigu au moyen de la méthode des virus-vaccins sensibilisés de Besredka. (*Soc. de Biol.*, 5 juillet 1913.)
- Traitement du rhumatisme blennorragique chronique au moyen de la méthode des virus-vaccins sensibilisés de Besredka. (*Soc. de Biol.*, 12 juillet 1913.)
- Traitement des complications de la blennorragie par la méthode des virus-vaccins sensibilisés de Besredka. (*Paris Médical*, p. 216, août 1913.)
- Traitement de la blennorragie chez la femme par la méthode des virus-vaccins sensibilisés de Besredka. (*Soc. de Biol.*, 22 novembre 1913.)

CRUVEILHIER (L.). — Traitement de la cystite blennorragique au moyen de la méthode des virus-vaccins sensibilisés de Besredka. (*Soc. de Biol.*, 6 décembre 1913.)

— Traitement de la blennorragie par la méthode des virus-vaccins sensibilisés. (*C. R. Acad. des Sc.*, p. 1284-1287, Paris, 1914.)

— Vaccinothérapie antigonococcique. (*Le Journal Médical Français*, p. 124, 1919.)

DOPTER et PAURON. — Traitement du pseudo-rhumatisme et de l'orchite blennorragiques par la méthode des vaccins antigonococciques sensibilisés de Besredka. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 387, 24 octobre 1913.)

NETTER. — Traitement du rhumatisme blennorragique par les vaccins de Besredka. (*C. R. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 octobre 1913.)

Vaccin de Nicolle et Blaizot.

BERGERON et VAHRAM. — Association du soufre colloïdal et du vaccin de Nicolle et Blaizot. (*Journal des Praticiens*, 21 octobre 1916.)

BONNAMOUR et TERRISSE. — La vaccinothérapie du rhumatisme blennorragique par le vaccin de Nicolle. (*Le Journal de Méd. de Lyon*, n° 38, 5 août 1921.)

CHAURAND. — Le vaccin antigonococcique de Ch. Nicolle et Blaizot. (*Thèse*, Montpellier, 1914.)

DUBOIS. — Quelques observations sur le traitement de l'épididymite blennorragique par le « Dmègon ». (Communication au groupement médico-chirurgical de la V^e Région, juillet 1917.) (*Presse Médicale*, p. 160, 1918.)

LEBRETON (P.). — Action du Dmègon au cours des affections blennorragiques. (XIX^e Congrès français d'Urologie, Paris, octobre 1919.) (*Presse Médicale*, p. 626, 1919.)

LEGUEU. — Vaccinothérapie antigonococcique. (*Clinique*, p. 386, 1914.)

- LICOURT (G.). — Quelques complications gonococciques traitées par le Dmègon. (*XX^e Congrès français d'Urologie*, p. 319, Paris, octobre 1920.)
- MARINGER (H.). — Cf. LEBRETON.
- MINET (H.). — *Id.*
- MOREAU (L.). — Essais de vaccinothérapie antigonococcique à l'aide du vaccin de Nicolle et Blaizot. (*Bull. de Thérap.* Paris, 1916 ; *Archives de Méd. et de Pharm. navales*, juin 1917 ; *Presse Médicale*, p. 160, 1918.)
- NICOLAS (J.), FAVRE (M.), MASSIA (G.), GATÉ (J.). — Essai de traitement de la blennorrhagie urétrale et de ses complications par le vaccin de Nicolle et Blaizot. (*La Province Médicale*, 18 avril 1914.)
- NICOLLE (CH.). — Un vaccin antigonococcique atoxique. (*Association franç. d'Urologie*, octobre 1913 ; *Gaz. des Hôp.*, n° 20, p. 1876, 21 octobre 1913.)
- NICOLLE et BLAIZOT. — Un vaccin antigonococcique atoxique, son application au traitement de la blennorrhagie et de ses complications. (*C. R. Acad. des Sc.*, p. 551, Paris, 6 oct. 1913.)
- Sur un nouveau vaccin antigonococcique (Comm. à l'Assoc. d'Urologie, 10 octobre 1913 ; *Journal d'Urologie*, 1913.)
- Vaccins stables et atoxiques à propos d'un vaccin antigonococcique. (*C. R. Acad. des Sc.*, p. 551, Paris, 21 nov. 1913.)
- NOGUÈS (P.). — Premiers résultats du traitement de la gonococcie par le vaccin de Nicolle et Blaizot. (*Arch. Urolog. de Necker*, 1914.)
- REMLINGER (P.). — Traitement de quelques complications de la blennorrhagie par le vaccin antigonococcique atoxique de Nicolle et Blaizot. (*Paris Médical*, p. 562, 1913.)
- Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antigonococcique. (*Soc. de Biol.*, p. 384, 15 nov. 1913.)
- TERRISSE. — La vaccinothérapie du rhumatisme blennorragique par le vaccin de Nicolle. (*Thèse*, Lyon, mai 1920.)

WIENER. — Applications du vaccin de Nicolle à différents stades de la blennorragie. (*Clinique*, p. 769, Bruxelles, 1913.)

Vaccin détoxiqué de Thomson.

CORBETT (W.-V.) et OSMOND (P.-E.). — Treatment of gonorrhea with detoxicated vaccines. (*Lancet Lond.*, t. XIV, p. 346, 14 avril 1920.)

LEES (D.). — Vaccins détoxiqués dans le traitement de la gonorrhée (*The Lancet*, n° 5000, 28 juin 1919.) (*Presse Médicale*, p. 496, 1919.)

RENAUD-BADET. — Etat actuel de la vaccinothérapie antigonococcique. (*Annales de Dermatol. et Syphil.*, p. 99, 1920.)

— Les vaccins antigonococciques dans la pratique. (*L'Hôpital*, juillet 1920.)

THOMSON (D.). — Vaccins détoxiqués, avec application spéciale à la gonorrhée, au catarrhe nasal et bronchique, et à la grippe. (*The Lancet*, n° 5000, 28 juin 1919.) (*Presse Médicale*, p. 496, 1919.)

Lipo-vaccin.

HADDAD (H.-A.). — Vaccinothérapie et lipo-vaccin antigonococciques dans les arthrites blennorragiques. (*Thèse*, n° 205, Paris, 1920-1921.)

LE MOIGNIC, SÉZARY et DEMONCHY. — Lipo-vaccin antigonococcique. (*Soc. de Biol.*, p. 299, 23 mars 1918.)

— Action thérapeutique du lipo-vaccin antigonococcique. (*Soc. de Biol.*, 8 février 1919.)

TRONCY. — Le traitement du rhumatisme blennorragique par le lipo-vaccin. (*Thèse*, n° 204, Paris, 1919-1920.)

Vaccin de Baril et Creuzé.

AVERSENQ. — Sur un récent vaccin antigonococcique. (*XIX° Congrès d'Urologie*, p. 227, Paris, octobre 1919.) (*Presse Médicale*, p. 626, 1919.)

- BARIL (G.). — Recherches sur le meilleur mode de traitement des gonococcies. Vaccin nouveau. (*Bulletin de l'Acad. de Méd.*, p. 164, 13 août 1918.)
- BARIL et CREUZÉ (P.). — La vaccinothérapie associée. Etude sur le traitement des gonococcies. (*Paris Médical*, p. 202, 1919.)
- PIGNOL (A.). — Vaccinothérapie antigonococcique associée au traitement classique de la blennorrhagie et de ses complications. Emploi d'un vaccin préparé par M. Creuzé. (Thèse, n° 231, Paris, 1918-1919.)

Vaccin iodé de Ranque et Senez.

- BESSON (A.). — Technique microbiologique. (Baillière, 1921.)
- RANQUE et SENEZ. — La vaccinothérapie en chirurgie. (Comité Médical des Bouches-du-Rhône, 8 décembre 1922.) (*Presse Médicale*, 10 janvier 1923.)

Vaccin de Demonchy.

- DEMONCHY (A.). — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antigonococcique. (*Soc. de Biol.*, p. 768, 28 juin 1919.)
- Vaccinothérapie dans les urétrites gonococciques aiguës. (*Presse Médicale*, n° 76, p. 756, 21 septembre 1921.)
- MARINGER (H.). — Le vaccin de Demonchy dans les affections aiguës et chroniques à gonocoques. (*XXI^e Congrès franç. d'Urologie*, p. 483, 1921.)

Vaccin formolé de Costa.

- COSTA (S.). — Rhumatisme gonococcique. Arthrites suppurées guéries par un nouveau vaccin gonococcique. (*Marseille Médical*, 1^{er} décembre 1919.)
- Rhumatisme gonococcique : I. Forme ostéo-articulaire. II. Forme rhumatismale. Guérison par un nouveau vaccin gonococcique. (*Marseille Médical*, 15 janvier 1920.)

- COSTA (S.). — Rhumatisme blennorragique. Forme rhumatismale. Blennorragie fruste. (*Marseille Médical*, 15 février 1920.)
- Rhumatisme gonococcique. (*Marseille Médical*, 15 mai 1920.)
- Sur l'emploi de la formaldéhyde pour la préparation des vaccins inanimés. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, juillet 1920.)
- Sur le traitement des arthrites blennorragiques aiguës par le vaccin gonococcique formolé. (*Soc. de Chir. de Paris*, 19 octobre 1921.)
- Les vaccins bactériens formolés. (Communication au LV^e Congrès des Soc. Savantes, Marseille, avril 1922.)
- Les vaccins bactériens formolés. (*Presse Médicale*, n^o 91, p. 985, 15 novembre 1922.)
- GUY (M.). — Arthrites blennorragiques et leur traitement par le gono-vaccin formolé. (*Thèse*, Paris, 1922.)

Bactériologie du gonocoque : CULTURES

- ABE (NAKAO). — Ueber die Kultur der Gonokokken. (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd XLIV, Heft 7, p. 705.)
- AGULHON (H.) et LÉGROUX (R.). — Contribution à l'étude des vitamines utilisables à la culture des microorganismes. (*C. R. Acad. des Sc.*, T. CLXVII, p. 598, 21 oct. 1918.)
- AUDRY (CH.). — Du gonococcus de Neisser et de ses rapports avec quelques manifestations parablennorragiques. (*Ann. de Dermat. et Syph.*, t. VIII, p. 450, 1887.)
- AUREILLE (P.). — Discussion de la communication de MINET sur l'auto-hétéro-vaccin antigonococcique. (*Soc. de Médecine de Paris*, p. 414, 1921.)
- BARBELLION (G.). — Sur les infections urétrales non gonococciques. (*Thèse*, Paris, 1894.)
- Gonococcisme latent, recherche et traitement. (XIX^e Congrès français d'Urologie, p. 213, Paris, octobre 1919.)

- BARBELLION (G.). — Note complémentaire sur le gonococcisme latent et la vaccination antigonococcique. (*XX^e Congrès français d'Urologie*, p. 291, Paris, octobre 1920.)
- Discussion de la communication de MINET sur l'auto-hétéro-vaccin antigonococcique. (*Soc. de Méd. de Paris*, p. 414, 1921.)
- Gonococcisme latent et culture de liquide séminal. (*Journal méd. Paris*, n^o 1, p. 11, 1922.)
- BESREDKA (A.) et JUPILLE (F.). — Le bouillon à l'œuf. (*Annales de l'Institut Pasteur*, p. 1009, 1913.)
- La gélose à l'œuf. (*Annales de l'Institut Pasteur*, p. 576, 1914.)
- BESSON (A.). — Technique microbiologique. (Baillière, Paris, 1921.)
- BEZANÇON (F.). — Microbiologie clinique. (Masson, Paris.)
- BEZANÇON et GRIFFON (V.). — Culture du bacille tuberculeux sur le sang gélosé. (*Soc. de Biol.*, p. 77, 4 février 1899.)
- Culture du gonocoque sur le sang gélosé. (*Soc. de Biol.*, p. 647, 30 juin 1900.)
- BILGER (F.). — Traitement de la blennorrhagie urétrale par la vaccination. (*Thèse*, Strasbourg, 1923.)
- BLAIR (W.) et MARTIN (M.). — The isolation of the gonococcus and its differentiation from allied organisms. (*Journ. of Path. and Bact.*, t. XV, p. 76, juillet 1910.)
- BLAIZOT (L.). — Milieux à l'amidon stérilisables en une fois, employés à l'Institut Pasteur de Tunis pour la culture du gonocoque. (*Arch. des Inst. Past. de l'Afrique du Nord*, T. I, n^o 2, p. 198, 1921.)
- BÖCKEL (A.) et BILGER (F.). — Valeur de la vaccinothérapie dans la blennorrhagie urétrale. (*Revue de Chirurgie*, Paris, 1923.)
- BOSC (P.). — Le gonocoque. (*Thèse*, Montpellier, 1893-94.)
- BOSE, CHARU CHANDRA. — A note on the methods of cultivating the gonococcus. (*Calcutta Med. J.*, avril 1922.) (*Centralbl. f. Bakt.*, p. 146, oct. 1922.)

- BRONFENBRENNER (J.) et SCHLESINGER (M.-J.). — A simple method of carrying meningococcus cultures. (*Journ. of med. res.*, t. XXXIX, p. 27, nov. 1918.) (*Bulletin de l'Inst. Past.*, p. 286, 1919.)
- BRUSCHETTINI (A.) et ANSALDO (L.). — Studien über den gonococcus. (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd XLIV, p. 512, 1907.)
- BUMM. — Le sérum du sang humain comme milieu de culture pour les microorganismes pathogènes. (*Deutsche med. Woch.*, 1885.)
- Der microorganismus der gonorrhoeischen schlemhautentzündung gonococcus Neisser. (Wiesbaden, 1885, 2 Auflage, 1887.)
- BUSCH. — Cultivation of the gonococcus. (*Medical News.*, vol. LXXII, 1898.)
- BUSCHKE (A.) et LANGER (E.). — Ueber die Lebensdauer und anaërobe Züchtung der gonokokken. (*Deutsche mediz. Woch.*, p. 65, 20 juill. 1920.) (*Bull. de l'Inst. Past.*, p. 589, 1921.)
- CARPANO (M.). — Su un terreno molto adatto per l'isolamento e le ordinarie culture del micrococcus gonorrhœæ Neisser. (*Ann. d'Igiene*, t. XXIX, n° 9, pp. 599-603, 30 sept. 1919.)
- CHRISTMAS (J. DE). — Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XI, p. 609, 1897.)
- 2° mémoire. (*Ann. de l'Inst. Past.*, t. XIV, p. 331, 1900.)
- CLARK (G.-F.). — Easy method for cultivation of gonococcus. (*United states naval medical Bulletin*, vol. VII, n° 1, Washington, janv. 1913.)
- CLARK (Guy W.). — A modified procedure for the preparation of testicular infusion agar. (*Journ. of Bacter.*, t. V. p. 99, janv. 1920.)
- COHN (A.). — Formen de dégénérescence extraordinaire du gonocoque. (*Klin. Berlin Woch.*, t. II, p. 873, 1923.) (*Abstracts of Bacteriology*, n° 2059, 1923.)

- COLE (S.-W.) et LLOYD (D.-J.). — The preparation of solid and liquid media for the cultivation of the gonococcus. (*Journ. of Path. and Bact.*, t. XXI, p. 267, 1916.)
- COOK (M.-W.) et STAFFORD (D.-D.). — A study of the gonococcus and gonococcal infections. (*Journ. of Inf. Dis.*, n° 6, nov. 1921.)
- COPELLI. — Sopra un nuovo indovizzo della terapia vaccinale delle affezioni blennorragiche. (*Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*. Fasc. I, 1917.)
- COSTA (S.) et BOYER (L.). — Milieu non albumineux pour l'isolement, la culture et la conservation du gonocoque. (*C. R. Soc. Biol.*, 87, p. 856, 1922.)
- Sur la présence de substances amylacées dans la gomme adragante et de leur inutilité pour la culture du gonocoque. (*C. R. Soc. Biol.*, 87, p. 858, 1922.)
- COURMONT (J.). — *Précis de Bactériologie*. (Doin, 1903.)
- CUMENGE (M.). — Considérations cliniques sur la bactériologie de l'urètre. (*Thèse*, Paris, 1921.)
- DALIMIER et LANCERAUX. — Les produits de la protéolysé naturelle et totale comme milieu de culture pour les microorganismes. (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, t. XXV, p. 455, 1913.)
- DOPTER et SACQUÉPÉE. — *Précis de Bactériologie*. (Baillièrre, 1921.)
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (R.) et LECLERCQ (J.). — Recherches du bacille typhique et des bacilles paratyphiques dans le sang. (*Paris Médical*, juillet 1915.)
- DUJOL (G.). — Diagnostic bactériologique et clinique de la gonococcie puerpérale. (*Thèse*, n° 102, Lyon, 1913.)
- ERICKSON (M.) et ALBERT (H.). — Cultivation of the gonococcus. (*Journ. of Inf. Dis.*, t. XXX, p. 268, mars 1922.)
- FERRARI. — Cf. note LEBRETON. (*Congrès d'Urol.*, 1920.)
- FINGER, GHON et SCHLAGENHAUFER. — Beiträge zur Biologie des gonococcus, und zur pathologischen anatomie des gonorrhoeischen Prozessus. (*Arch. für Derm. u. Syph.*, Bd. XXVII, Heft 1-3, et Bd. XXVIII, 1894.)

- GALLI-VALERIO (B.) et BORNAND (M.). — L'agar de Levinthal comme milieu de culture de différentes bactéries et surtout du micrococcus gonorrhoe. (*Schweizerische med. Woch.*, n° 52, p. 1177, 23 déc. 1920.)
- GISCARD (J.-B.). — Contribution au diagnostic de guérison de la blennorrhagie. (*Thèse Toulouse*, 1923.)
- La culture du gonocoque. Son application à la vaccinothérapie et au diagnostic de guérison de la blennorrhagie chez l'homme. (*Journal d'Urologie*, t. XVII, n° 1, pp. 1-18, janv. 1924.)
- GORDON (M.-H.) et HINE (T.-G.-M.). — An experimental study of the cultural requirements of the meningococcus. (*British Med. Journ.*, t. II, p. 678, 1916.)
- GRIFFON (V.). — Diagnostic de la blennorrhagie dès la période d'incubation, par la culture sur sang gélosé. (*Ann. malad. org. génit.-urin.*, p. 261, 1907.)
- GUÉPIN (A.). — De la nécessité des cultures pour la recherche du gonocoque. (*Acad. Sciences*, 7 oct. 1907.)
- Bactériologie clinique des prostatites aiguës et subaiguës. (*Acad. Sc.*, 4 déc. 1911.)
 - Les porteurs de germes blennorrhagiques. (*Acad. Méd. et Acad. Sc.*, 1914.)
 - Les porteurs de germes blennorrhagiques. Quand et comment peut-on conclure à la guérison d'une gonococcie ? (*Moniteur Médical*, 16 nov. et 21 déc. 1920, 11 janv. et 1^{er} mars 1921.)
- HALL (IVAN C.). — Testicular infusion agar. A sterilizable culture medium for the gonococcus. (*Journ. of Bact.*, T. I. n° 3, p. 343, mai 1916.)
- HAMMER. — Beitrag zur kultur des gonococcus. (*Deutsche Med. Woch.*, n° 51, 1895.)
- HARDE (E.) et HAUSER (A.). — Milieux de culture au poisson. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, 1919.)
- HEIMANN. — A clinical and bacteriological study of the gonococcus (Neisser) as found in the male urethra and in the

vulvo-vaginal tract of children. (*New-York Medical Record*, 22 juin 1895.)

HEIMANN. — A further study of the biology of the gonococcus Neisser. (*N.-Y. Medic. Rec.*, 19 déc. 1896.)

HERROLD (RUSSEL-D.). (de Chicago). — Méthode simplifiée de culture en plaque du gonocoque sous tension réduite d'oxygène. (*The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, vol. LXXIV, n° 25, pp. 1716-1719, 19 juin 1920.) (*Journal d'Urologie*, p. 247, 1921.)

— Fixation de la guérison de l'infection gonococcique chez l'homme. (Même journal, vol. LXXVI, n° 4, pp. 225-228, 22 janv. 1921.)

HEST (VAN). — Zur bakteriologischen technik. (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd. XVII, 1895.)

IRONS (E.-E.). — Cutaneous allergy in gonococcal infections. (*Journ. of inf. dis.*, t. XI, p. 77, juillet 1912.) (*Bull. Inst. Past.*, p. 866, 1912.)

— A cutaneous reaction in gonococcal infections. (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, t. LVIII, p. 931, 30 mars 1912.) (*Bull. Inst. Past.*, p. 866, 1912.)

JANET (J.). — Les repaires microbiens de l'urètre. (*Ann. mal. génito-urin.*, p. 897, 1901.)

— On connaît mal le gonocoque. (*Recueil de Mémoires. d'Urologie Médicale et Chirurgicale*, p. 165, juil. 1911.)

— Considérations générales sur la vaccination gonococcique. (*Soc. franç. d'Urol.*, 21 juillet 1919.) Discussion : GUIARD, GENOUVILLE, NOGUÈS, PASTEAU. (*Journ. d'Urol.*, p. 328, 1919.)

— Considérations générales sur la gonococcie chronique. *XXI^e Congrès franc. d'Urol.*, p. 463, 1921.)

— La valeur de la culture au point de vue du diagnostic du gonocoque latent. (*Journ. d'Urol.*, t. XI, p. 52, 1921.) (Discussion : MINET, p. 143 ; LEBRETON, p. 213.)

— Culture du sperme chez les sujets atteints d'urétrite chronique. (*Soc. franç. d'Urol.*, 12 février 1923.)

- JENKINS (C.-E.). — Notes on Cultivation of the gonococcus. (*Journ. of Path. and Bact.*, vol. XXIV, pp. 160-166, 1921.)
- Further note on the cultivation of the gonococcus. (*Journ. of Path. and Bact.*, vol. XXV, pp. 105-108, 1922.)
- JULIEN (L.). — Sur la cytologie et la bactériologie des blennorragies aiguës et chroniques. (*Thèse doct. Pharm.*, Paris, 1918-19.)
- KIEFER. — Zur Kultur des gonococcus Neisser. (*Berl. Klin. Woch.*, p. 332, 1895.)
- KINSELLA (R.-A.), BROWN (G.-O.) et GARCIA (O.). — Cultivation and isolation of gonococci. (*Journ. of. Inf. Dis.*, t. XXXII, p. 1, janvier 1923.)
- KLEIN. — Gonokokkenzüchtung. (*Deutsch. med. Woch.*, n° 11, p. 286, 17 mars 1921.)
- KOLLE (W.) et HETSCH (H.). — La bactériologie expérimentale appliquée à l'étude des maladies infectieuses. (O. Doin, Paris, 3^e édit. franç., 1918.)
- KUSUNOKI. — Neuer Nährboden für die gonokokkenkultur (*Japan. Zeitsch. für Dermat. u. Urol.*, 1905.)
- LAVENANT (A.). — Les urétrites à entérocoques. (*Mémoire pour le prix Civiale*, 1904.)
- Les infections secondaires de l'urètre et les urétrites à entérocoques. (*Journ. d'Urol.*, t. XI, p. 109, 1921.)
- Discussion de la communication de MINET sur l'auto-hétéro-vaccin antigonococcique. (*Soc. de Méd. de Paris*, p. 414, 1921.)
- A propos de la vaccinothérapie antiblennorragique. (*Soc. de Méd. de Paris*, 13 avril 1923.)
- LEBEUF (F.). — Sur les milieux de culture du gonocoque. (*Soc. de Biol.*, t. XC, p. 768, 17 mars 1924.)
- LEBRETON (P.). — Gonococcisme latent, recherche et traitement. (*XIX^e Congrès franç. d'Urologie*, Paris, oct. 1919.)
- Diagnostic et traitement de la blennorragie latente chez l'homme. (*XX^e Congrès franç. d'Urol*, p. 293, 1920.)

LEBRETON (P.). — Le traitement des porteurs de germes blennoragiques. (*L'évolution médico-chir.*, p. 42, déc. 1920.)

— L'auto-vaccination dans la blennorragie. *XXI^e Congrès franç. d'Urol.*, p. 497, 1921.)

— La gonococcie peut-elle être génitale d'emblée ? (*XXII^e Congrès franç. d'Urol.*, 1922.) (*Journal d'Urol.*, t. XIV, n^o 4, p. 331.)

— La gonococcie est-elle curable ? (*Revue de Méd.*, 39^e année, p. 166, mars 1922.)

— Du gonococcisme latent. (*Toulouse Médical*, p. 386, 15 mai 1922.)

LE FALHER. — Les milieux de culture du gonocoque. (*Thèse*, Paris, 1900.)

LEGROUX (R.). — Succédané du liquide d'ascite pour quelques cultures bactériennes. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIII, p. 466, 17 avril 1920.)

LEGROUX (R.) et MESNARD (J.). — Vitamines pour la culture des bactéries. (*C. R. Acad. Sc.*, t. CLXX, p. 901, 12 avril 1920.)

LÉVY-WEISSMANN. — La gonococcie latente chez l'homme. (*Journ. des Praticiens*, n^o 47, p. 775, 19 nov. 1921.)

LIPSCHÜTZ. — Ueber einen einfachen gonokokkennährboden. (*Centralbl. f. Bak.*, Bd. XXXVI, p. 74, 1904.)

LLOYD (D.-J.). — On the importance of technical details in the preparation of a transparent blood-agar for the cultivation of the meningococcus. (*British Med. Journal.*, t. II, p. 143, 1916, et *Journ. of Path. and Bact.*, t. XXI, p. 113, 1916.)

LORENZ (F.-H.). — Gonokokkenzüchtung in verdünnter Luft. (*Münch. mediz. Woch.*, n^o 18, p. 487, 2 mai 1919. *Bull. de l'Inst. Past.*, p. 187, 1920.)

LUMIÈRE (A.) et CHEVROTIER (J.). — Sur un nouveau milieu de culture éminemment propre au développement du gonocoque. (*C. R. Acad. Sc.*, t. CLXVII, p. 1097, 1^{er} déc. 1913.)

- LUMIÈRE (A.) et CHEVROTIER (J.). — Sur la résistance du gonocoque aux basses températures. (*C. R. Acad. Sc.*, t. CLVIII, 12 janv. 1914.)
- Quelques considérations nouvelles à propos des cultures de gonocoques. (*C. R. Acad. Sc.*, t. CLVIII, p. 1287, 4 mai 1914.)
- Sur la vitalité des cultures de gonocoques. (*C. R. Acad. Sc.*, t. CLVIII, 15 juin 1914.)
- MACÉ. — *Traité de Bactériologie*, tome I.
- MAITRA (G.-C.). — Observations on the cultural methods of gonococcus. (*Ind. Journ. of med. Res.*, t. VII, p. 218, juill. 1919.) (*Bull. de l'Inst. Past.*, p. 186, 1920.)
- MARTIN (J.). — Diagnostic et traitement de l'urétrite chronique. (*Toulouse Médical*, n° 13-15, 1920.)
- Diagnostic de la guérison de la blennorrhagie chez l'homme. (*Toulouse Médical*, n° 23, 1921 et *Journ. d'Urol.*, t. XIV, p. 251, sept. 1922.)
- MARTIN (L.). — Le bouillon panse-foie pour la culture du bacille typhique. (*Soc. de Biol.*, p. 261, 1915.)
- MASSIAS (Ch.). — Culture du sperme et vaccinothérapie des infections blennorrhagiques chez l'homme. (*Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, n° 17, 29 avril 1923.) (*Journ. d'Urol.*, p. 325, oct. 1923.)
- MEDICAL RESEARCH COMMITTEE. — The laboratory diagnosis of gonococcal infection. (*Special Report Series*, n° 19, 1918.)
- MENGE. — Ein Beitrag zur kultur des gonococcus. (*Centralbl. f. Gynäk.*, p. 152, 25 févr. 1893.)
- MEZINCESCU (D.) et HOLBAN (D.). — Sur la vitalité et la virulence des cultures de gonocoque. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, p. 535, 24 mai 1919.)
- MICHAEL (Max). — Die Konservierung schwerhaltbarer Bakterienkulturen insbesondere des gonococcus. Modifikation der Ungermannschen methode. (*Centralbl. f. Bakt.*, I, t. XXXVI, p. 507, 1921.) (*Bull. de l'Inst. Past.*, p. 321, 1922.)

- MINET (H.). — Suite de la discussion sur la valeur de la culture dans le gonococcisme latent. (*Soc. franç. d'Urol.*, 13 déc. 1920.) (*Journ. d'Urol.*, t. XI, p. 143.)
- Une variété de gonocoque. (*Journ. d'Urol.*, t. XI, p. 156.)
- MORAX (V.). — A propos de la vitalité du gonocoque. (*Jubilé Metchnikoff. Ann. de l'Inst. Past.*, t. XXXII, p. 471; août 1918.)
- MORINI (L.). — Cultura del gonococco in gelatina con lievito di birra. (*Riforma med.*, t. XXXVI, p. 2, Napoli, 1920.)
- NASTIUKOFF. — Ueber Nährböden aus Eigelb für Bakterienkulturen. (*Wratsch.*, n^{os} 33, 34, 1893.) (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd. XVII, p. 492, 1895.)
- NEISSER et SCHOLTZ. — Article « gonorrhée » du Traité des microorganismes pathogènes de KOLLE et WASSERMANN, tome IV.
- NICOLAYSEN (L.). — Zur Pathogenität und giftigkeit des gonococcus. (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd. XXII, 1897.)
- NOGUÈS (P.) et DURUPT. — Quelques remarques sur la culture du sperme chez les sujets atteints d'urétrite chronique. (*Soc. franç. d'Urol.*, 8 janv. 1923.)
- OLIVIERO. — Procédé pratique de culture du gonocoque. (*Gaz. méd. Nantes*, n^o 21, p. 407, 24 mai 1913.)
- Uroculture gonococcique. (*Revue de Pathologie comparée*, p. 298, juill. 1914.)
- PATELLANI ROSA. — Beitrag zur Bereitung einiger kultureller bakteriologischer Nährböden. (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd. XXX, n^o 4, 1901.)
- PERVÈS (J.-G.). — Le contrôle de la guérison des blennorrhagies chroniques et latentes chez l'homme. (*Thèse Bordeaux*, 1921-22.)
- PETERS. — Beiträge zur biologischen Diagnose des gonorrhoe. (*Archiv. f. Derm. u. syph.*, t. CXXXI, p. 329, 1921.)

- PETTERSON (A.). — Ein neuer besonders für die züchtung von gonokokken geeigneter Gehirnnährboden. (*Deutsche mediz. Woch.*, p. 1385, 9 décembre 1920.) (*Bull. Inst. Past.*, p. 149, 1921.)
- PINTO. — Le gonocoque, (*Journ. de physiol. et pathol. gén.*, p. 1060, 1904.)
- PIORKOWSKI. — *Münchener Med. Woch.*, p. 735, 1908.
- PORCELLI (R.). — Contributio alla vaccinoterapia antigonococcica. (*Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle*, fasc. II, p. 558, 1922.) (*Annales de Derm. et Syph.*, VI^e série, t. V, fév. 1924.)
- POSNER (C.). — Zum Nachweis der gonokokken im Harn und Sekreten. (*Archives f. Derm. u. syph.*, t. CXXXI, p. 461, 1921.)
- RECIO (A.). — Diagnostic par les cultures et la bactériothérapie des affections gonococciques. (*Revista de med. y cir. de la Habana*, n^o 8, 25 avril 1912.)
- ROCKWELL (G.-E.) et KHANN (Mc C.-F.). — The growth of the gonococcus in various gaseous environments. (*Journ. of inf. dis.*, t. XXVIII, n^o 3, p. 249, 1921.)
- ROUCAYROL (E.). — Pathogénie de l'infection gonococcique. (*Paris Méd.*, déc. 1916.)
- Contrôle de la guérison des métrites. (*Journ. d'Urol.*, déc. 1919.)
- Le diagnostic bactériologique de la guérison des infections uro-génitales (*Journ. d'Urol.*, t. XVII, n^o 1, pp. 19-24, janvier 1924.)
- ROUCAYROL et RENAUD-BADET. — Contrôle bactériologique de la guérison des urétrites. (*Journ. d'Urol.*, t. VIII, p. 469, 1919.)
- RUEDIGER (E.-H.). — Exclusion of air in the cultivation of the gonococcus. (*Journ. of inf. dis.*, t. XXIV, p. 376, avril 1919.) (*Bull. Inst. Past.*, p. 492, 1919.)
- SACQUÉPÉE (E.). et DELATER. — Nouveau milieu de culture pour le méningocoque et les germes voisins. (*C. R. Soc. Biol.*, t. II, p. 224, 1914.)

- SCHÄFFER (J.). — Zur Biologie der gonokokken. (*Berlin. Klin. Woch.*, 1895.)
- SCHOLTZ. — Beiträge zur Biologie des gonococcus. (*Arch. f. Derm. u. syph.*, Bd. XLIX, 1899.)
- SCHULTZ. — *Deutsche med. Woch.*, 1897.
- STEINSCHNEIDER. — Ueber die Kultur der gonokokken. (*Berl. Klin. Woch.*, n° 29-30, p. 696, 1893, et Bd. XXXIV, p. 379, 1897.)
- SWARTZ (E.-O.). — Nouvelle méthode de culture du gonocoque. (*The Journ. of Urol.*, t. IV, n° 4, p. 325, août 1920.)
- SWARTZ (E.-O.) et DAVIS M. DAVIS (de Baltimore). — Méthodes de culture du gonocoque et de contrôle des agents bactéricides spéciaux à celui-ci. (*The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, vol. LXXV, n° 17, p. 1124, 23 oct. 1920.) (*Journ. d'Urol.*, p. 76, 1921.)
- THALMANN. — Züchtung der Gonokokken auf einfachen Nährböden. (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd. XXVII, p. 828, 1900.)
- THOMSON (D.). — A new culture medium for the gonococcus. (*The British Med. Journ.*, n° 29, p. 869, 30 juin 1917.)
- TORREY (J.-C.). et BUCKELL (G.-T.). — Cultural methods for the gonococcus. (*Journ. of Inf. Dis.*, t. XXXI, pp. 125-147, 1922.)
- VANNOD. — Contribution à l'étude du gonocoque. (*Centralbl. f. Bakt.*, Bd. XLIV, 1907.)
- WASSERMANN (A.). — Ueber gonokokkenkultur und gonokokkengift. (*Berl. Klin. Woch.*, n° 32, p. 685, 1897.)
- Weitere Mittheilungen über gonokokkenkultur und gonokokkengift. (*Zeitsch. f. Hygiene und Infektionskrankheiten*, Bd. XXVII, p. 298, 1898.)
- WATABIKI (T.). — Whey medium for the gonococcus. (*Journ. of Path. and Bact.*, p. 408, 1915-1916.)
- WEIL (P.-E.) et NOIRÉ. — Note sur un milieu de culture pour le gonocoque. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, p. 1321, 21 juin 1913.)

WEINBERG (M.) et GOY (P.). — Emploi de milieux à extrait alcoolique de foie pour les cultures microbiennes. (*Soc. Biol.*, 9 juin 1923.)

WEISSENBACH (R.-J.). — Milieu de culture à base de sang total citraté, laqué par l'éther. (*Paris-Médical*, 13 nov. 1920.)

WERTHEIM. — Renzüchtung des gonococcus Neisser mittels des Plattenverfahrens. (*Deutsche med. Woch.*, Bd. XVII, 1891.)

WHERRY (Wm.-B.) et OLIVER (M.-B.). — On a rapid method of cultivating the gonococcus. (*Lancet clinic.*, 1^{er} avril 1916.) (*Bull. Inst. Past.*, p. 357, 1916.)

WILDBOLZ. — Bakteriologische Studien über gonococcus Neisser. (*Arch. f. Derm. u. syph.*, Bd. 64, p. 225, 1903.)

Races de Gonocoques

BRUCKNER (J.) et CRISTÉANU (C.). — Sur l'agglutination du gonocoque par un sérum spécifique. (*C. R. Soc. Biol.* p. 846, 19 mai 1906.)

— Sur l'agglutination du méningocoque par un sérum gonococcique. (*C. R. Soc. Biol.*, p. 907, 26 mai 1906.)

DEBAINS (E.). — Antigènes gonococciques et vaccination antigonococcique. (*XX^e Congrès français d'Urologie*, p. 312, 1920.)

FEY (H.). — Etude comparative de la formation des anticorps dans la blennorrhagie. (*Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap.*, Jena, Teil I, Orig., 33, pp. 178-196, 1921.) (*Abstracts of Bacteriology*, n° 863, 1922.)

HERMANIES (John). — Gonococcus types. I. (*The Journ. of Inf. Dis.*, pp. 133-142, février 1921.)

— Gonococcus types 2. (*The Journ. of Inf. Dis.*, p. 11, juillet 1921.)

JÖTTEN (K.-W.). — Beziehungen verschiedener gonokokkenarten zur Schwere der Infektion. (*Münch. Med. Woch.*, LXVII, p. 1067, 1920 et *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.*, t. XCII, p. 9, 1921.) (*Bull. Inst. Past.*, p. 20, 1923.)

- NICOLLE (M.), DEBAINS (E.) et JOUAN (C.). — Etudes sur les méningocoques et les sérums antiméningococciques. (*Annales de l'Inst. Past.*, avril 1918.)
- NICOLLE, JOUAN et DEBAINS. — Sur les bactéries inagglutinables. (*C. R. Soc. Biol.*, 12 octobre 1918.)
- Recherches sur les antigènes méningococciques et gonococciques. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, avril 1919.)
- PEARCE (Louise). — (*Journ. of Exp. Med.*, 21, p. 289, 1915.)
- TORREY (J.-C.). — (*Journ. Med. Res.*, t. XVI, p. 329, 1907 et t. XIX, p. 471, 1908.)
- TORREY (J.-C.) et BUCKELL (G.-T.). — Etude sérologique du groupe gonocoque. (*J. Immunol. Balt*, t. VII, pp. 305-359, 1922.) (*Abstracts of Bacteriology*, n° 472, 1923.)
- TORREY et TEAGUE. — (*Journ. Med. Res.*, t. XVII, p. 223, 1907-1908.)
- TULLOCH (W.-J.). — Serological examination of one hundred strains of the gonococcus. (*Journ. of Path. and Bact.*, t. XXV, pp. 346-365, 1922.)
- WARREN (S.-H.). — Group agglutination of the gonococcus. (*Journ. of Path. and Bact.*, t. XXIV, pp. 424-428, octobre 1921.)
- WATABIKI. — (*Journ. Inf. Dis.*, t. VII, p. 159, 1910.)

Préparation des vaccins

- ARLOING (E.) et LANGERON (L.). — Influence sur l'activité d'un vaccin antistaphylococcique de l'âge de la culture employée pour sa préparation. (*C. R. Soc. Biol.*, n° 88, p. 220, 1923.)
- BUSCHKE (A.) et LANGER (E.). — Ueber die Wirkungsweise und das altern der Vaccine (speziell bei gonorrhöe.) (*Klin. Woch.*, t. I, p. 122, 1922.) (*Abstracts of Bacteriology*, n° 2044, 1922.)
- CANTACUZÈNE. — Vaccination anticholérique. (Cours à la Fac. de Méd. de Lyon, 11 mai 1923.)

- LANGE (C.). — Ueber die Wirkungsweise und das Altern der Vaccine. (*Klin Woch*, p. 475, 1922.) (*Centralbl. f. Bakt.* p. 149, octobre 1922.)
- LE FUR (R.). — De la vaccinothérapie en urologie et spécialement dans la blennorrhagie. (*Journ. des Prat.*, n^{os} 51 et 52, pp. 833 et 849, 17 et 24 décembre 1921.)
- Sur la vaccinothérapie antigonococcique. (*Le Bulletin Méd.*, 36^e année, n^o XI, 8 et 11 mars 1922.)
- Vaccinothérapie et sérothérapie dans le traitement de la blennorrhagie et de ses complications. (*XXII^e Congrès franç. d'Urol.* 1922.) (*Journ. d'Urol.*, t. XIV, p. 325.) (*La Clinique*, mai 1923.)
- *XXIII^e Congrès franç. d'Urol.*, octobre 1923. (*Journ. d'Urol.*, t. XVI, n^o 5.)
- MINET (H.). — Auto-hétéro-vaccin antigonococcique. (*Soc. de Méd. de Paris*, p. 312, 10 juin 1921.)
- ROSENOW. — Sur la toxicité des vaccins gonococciques. (*Journ. Inf. Dis.*, p. 94, 1912.)
- VLÈS (Fred). — Sur la signification des dosages bactériens. (*C. R. Soc. Biol.*, p. 373, 12 avril 1919.)

Vaccinothérapie de l'urétrite blennorrhagique et de ses complications par propagation chez l'homme

(La plupart des références sont mentionnées dans le rapport de MINET et DEBAINS au *XXIII^e Congrès français d'Urologie*, ou dans la bibliographie qui précède.)

- BLANC et ROY. — Traitement par les auto-vaccins dans la blennorrhagie prolongée. (*Bourgogne Médicale*, juillet 1920.)
- BLANCHOT. — Note sur le vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur de Paris. (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, janvier 1923.)
- BECKEL (A.). — Spermoculture et auto-vaccinothérapie dans la blennorrhagie chronique. (*Soc. de Méd. du Bas-Rhin*, 24 novembre 1923.)

BOISSON. — Quelques résultats de vaccination antigonococcique. (XX^e Congrès franç. d'Urol., p. 309, 1920.)

BONNET (L.-M.). — Les injections de lait dans le traitement de l'épididymite blennorragique. (*Journ. de Méd. de Lyon*, n° 81, p. 299, 1923.)

BORELLI. — Traitement ambulant de l'épididymite blennorragique par le vaccin antigonococcique. (*Giorn. ital. della mal ven. e della pelle*, fasc. II, p. 541, 1922.) (*Ann. de Derm. et syph.*, VI^e série, t. V, février 1924.)

BRUCK (C.). — Le traitement causal de la gonorrhée aiguë et chronique de l'homme. (*Münch. mediz. Woch.*, n° 49, p. 2616, 5 déc. 1911.) (*Journ. d'Urol.*, t. I, p. 459, 1912.)

BURCKAT. — Ueber Autovaccinebehandlung der gonorrhöe. (*Derm. Woch.*, n° 37, p. 972, 1921.)

BUSCHKE et LANGER. — Versuche mit gonokokkentrockenvakzine. (*Med. Klinik.*, n° 51, p. 1613, 17 décembre 1922.)

— Die Gonorrhöe als chronische Erkrankung. (*Med. Klinik*, n° 3, 1922.)

DARGET. — Spermatocystite et épididymite bilatérales gonococciques sans urétrite prémonitoire guéries par l'auto-vaccination. (*Soc. franç. d'Urol.*, 12 mars 1923.)

FRANÇOIS (J.). — Le vaccin gonococcique dans les affections blennorragiques. (*Arch. urol. de Necker*, Paris, 1913-14.)

FURST. — Zur Bakteriotherapie der Koliinfektionen und gonorrhöischer Erkrankungen. (*Münch. Med. Woch.*, n° 53, p. 1520, 31 décembre 1920.)

GRIMBERG. — Immunothérapie des infections à germes multiples. (*Le Bull. Méd.*, n° 4, p. 51, 18 et 21 janvier 1922.)

— La vaccinothérapie antiblennorragique. (*Journ. de Méd. de Paris*, p. 83, 4 février 1922.)

— La vaccinothérapie en deux temps de l'urétrite blennorragique. (*L'Hôpital*, n° 68, p. 174, avril 1922.)

— La question de dose en vaccinothérapie. (*Le Bull. Méd.*, n° 8, p. 209, 21 février 1923.)

- GRIPEKOVEN (A.). — L'autovaccinothérapie et les blennorragies à rechute. (*Ann. Inst. Chir. de Bruxelles*, n° 1, janvier 1924.)
- HENRY et DEMONCHY. — (*Traité d'urétroscopie*. Masson, 1920.)
- HOGGE (A.). — Séro et vaccinothérapie antigonococcique. (*Le Scalpel* (Bruxelles), t. LXXIV, n° 4, p. 99, 22 janv. 1921.)
- JACOB. — La bactériothérapie antigonococcique. (*Thèse*, Paris, 1916.)
- JANET (J.). — Premiers résultats obtenus avec le vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur. (*Soc. franç. d'Urol.*, 14 mars 1921.) (*Journ. d'Urol.*, p. 327, 1921.)
- LEGUEU et FOUQUIAU. — Traitement des abcès prostatiques par la vaccinothérapie. (*Soc. franç. d'Urol.*, 11 décembre 1922.)
- LUYS. — Traité de la blennorragie et de ses complications.
- MAILLE. — Résultats obtenus par un auto-vaccin adjoint au traitement classique d'une série de gonorrhées chroniques.) (*XXI^e Congrès franç. d'Urol.*, p. 477, 1921.)
- MALTÊTE. — Essai du vaccin antigonococcique de l'Institut Pasteur de Paris. (*Thèse*, Bordeaux, 1922.)
- MARINGER (H.). — Contribution à l'étude de la vaccination des urétrites. (*XXII^e Congrès franç. d'Urol.*, 1922, p. 395 et *XXIII^e Congrès franç. d'Urol.*, 1923.)
- MOURADIAN (de Beyrouth). — Nouvelles méthodes de traitement de la blennorragie et de ses complications. (*Ann. des mal. vén.*, mars 1922.)
- NANTA. — Quelques causes d'erreur dans la vaccinothérapie des urétrites. (*Soc. franç. de Dermat.*, 18 mai 1921.)
- OSSWALD. — Beitrag zur Autovakzinebehandlung bei der gonorrhoe. (*Derm. Zeit.*, t. XXXVI, n° 4, p. 187, juillet 1922.)
- PANOFF (Ch.-Edward). — Le traitement des complications de la blennorragie par le vaccin. (*Americ. Journ. of Surgery*, vol. XXVI, n° 9, p. 332, septembre 1912.) (*Journ. d'Urol.* t. II, p. 775, 1912.)

- PAYENNEVILLE. — Traitement du rhumatisme blennorragique par des injections intra-veineuses de vaccin antityphique. (*Assoc. franç. d'Urol.*, Paris, octobre 1919.) (*Journ. d'Urol.*, p. 421, 1919.)
- PINEO (E.-G.D.). et BAILLIE (D.-N.). — The treatment of gonorrhea by pus vaccines. (*The Lancet*, vol. CXCXVI, n° 4987, p. 508, 29 mars 1919.) (*Journ. d'Urol.*, p. 352, 1919.)
- REYNÈS (H.). — De la vaccinothérapie dans la blennorragie. (*XX^e Congrès franç. d'Urol.*, p. 317, 1920.)
- RICHARD (G.- H.). — Du traitement des urétrites gonococciques chez l'homme, par les injections abortives d'argyrol et les grands lavages au permanganate. (*Thèse*, Paris, n° 112, 1919.)
- SÉZARY. — Les conditions de la vaccinothérapie antigonococcique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 22 avril 1921.)
- Vaccinothérapie antigonococcique. (*Le Progrès Méd.*, n° 18, 30 avril 1921.)
 - Remarques sur la vaccinothérapie antigonococcique. (*Le Progrès Méd.*, n° 20, p. 212, 1921.)
- TANSARD (A.). — De l'emploi des injections intra-musculaires de lait et de la vaccinothérapie dans le traitement de la blennorragie. (*Presse Médic.*, n° 4, p. 37, 13 janv. 1923.)
- De l'emploi de la vaccinothérapie associée aux injections intra-musculaires de lait dans le traitement de la blennorragie. (*Presse Médic.*, n° 30, p. 324, 12 avril 1924.)
- WAGNER (J.). — Ueber Autovaccinebehandlung der gonorrhoe. (*Derm. Woch.*, 73, p. 1169, 1921.) (*Centralbl. f. Bakt.*, p. 148, octobre 1922.)

Vaccinothérapie de la blennorragie féminine

(La plus grande partie de la bibliographie se trouve dans les articles de E. GAUJOUX, auxquels nous renvoyons le lecteur.)

- BAR et LEQUEUX. — Résultats obtenus à la Clinique Tarnier avec le vaccin antigonococcique de Nicolle et Blaizot. (*Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, décembre 1913 et janvier 1914.) (*Archives d'Obst. et de Gyn.*, p. 126, 1914.)
- Nouveaux résultats observés à la Clinique Tarnier après l'emploi du vaccin antigonococcique de Nicolle. (*Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, 12 janvier 1914.) (*Archives d'Obst. et de Gyn.*, p. 157, 1914.)
- BLASCHKO et GROSS. — Du diagnostic et du traitement de la blennorrhagie chez la femme. (*Deutsche med. Woch.*, n° 40, 1921.)
- BLOCK. — Le traitement de la blennorrhagie aiguë chez la femme. (*Americ. Journ. of Med. Sciences*, p. 572, 1920.)
- COTTE (G.). — Sur la vaccinothérapie des annexites. (*Revue franç. de Gyn. et d'Obst.*, p. 369, juin 1923.)
- COTTE et CREYSSSEL. — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie des annexites. (*Lyon Chirurgical*, janvier 1922.)
- DELBET (PIERRE). — Discussion de la communication BAR et LEQUEUX. (*Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, janv. 1914.) (*Arch. d'Obst. et de Gyn.*, t. II, p. 157, 1914.)
- FRASSI. — La vaccinothérapie des annexites. (*Archivio italiano di chirurgia*, 1921.)
- GAUJOUX (E.). — Sérothérapie et vaccinothérapie antigonococcique en gynécologie et en obstétrique. (*Archives d'Obst. et de Gyn.*, t. VI, pp. 63-91, 1914.) (*Revue franç. de Gyn. et d'Obst.*, pp. 413-432, juin 1923.)
- GAUJOUX et SUQUET. — Résultats obtenus en gynécologie avec le vaccin antigonococcique atoxique de Nicolle et Blaizot. (Réunion obst. et gyn. de Montpellier, 1^{re} avril 1914.) (*Arch. d'Obst. et de Gyn.*, t. VII, p. 79, 1915.)
- GAUSS. — Résultats et recherches avec le traitement de la blennorrhagie chez la femme. (*Centralbl. f. Gyn.*, 17 juin 1922.)
- HENRY (R.). — Neuf cas de blennorrhagie féminine traités par le vaccin de Nicolle et Blaizot. (*Rev. mens de Gyn., d'Obst. et de Pédiat.*, n° 1, pp. 11-16, janvier 1914.)

HORAK. — La blennorragie chez la femme au point de vue du diagnostic, des complications et du traitement. (*Med. Record*, octobre 1921.)

KUSS. — La vaccinothérapie des annexites. (*Thèse*, Paris, 1920.)

LEQUEUX. — La vaccinothérapie en obstétrique. (*Rev. franç. de Gyn. et d'Obst.*, pp. 355-362, juin 1923.)

NORRIS. — Le traitement de la blennorragie vaginal et utérine. (*Surgery Gyn. and Obst.*, sept. 1921.)

PAUCOT (H.). — Considérations générales sur la vaccinothérapie dans l'infection puerpérale. (*Revue franç. de Gyn. et d'Obst.* p. 373, juin 1923.)

PIERRA (L.-M.). — Introduction à l'étude de la vaccinothérapie en gynécologie et en obstétrique. (*Revue franç. de Gyn. et d'Obst.*, p. 353, juin 1923.)

ROBIOLIS (A.). — Au sujet de la vaccinothérapie en gynécologie. (*Id.*, p. 363.)

SPEHL. — A propos d'une annexite double traitée par la vaccinothérapie. Discussion : WEYMEERSCH. — C. R. de la Soc. Belge de Gyn. et d'Obst., 4 nov. 1922. (*Revue mensuelle de Gyn. et Obst.*, t. VII, p. 75, 1923.)

WEINZIERL (E.-R.). — Zur Frage der Vaccinediagnostik und therapie der aszendierten Gonorrhoe des Weibes. (*Zeitschr. f. Geb.*, 84, p. 468, 1921.) (*Centralbl. f. Bakt.*, p. 147, 1922.)

WEYMEERSCH (A.). — Le traitement des métro-salpingites par la bactériothérapie. (*Bruxelles Médical*, 15 avril 1922.)

— A propos d'un cas de métro-salpingite aiguë guéri par la vaccinothérapie. (*Revue franç. de Gyn. et d'Obst.*, p. 389, juin 1923.)

Vaccinothérapie antigonococcique en ophtalmologie

CAPÉLAN. — Du traitement de la conjonctivite purulente gonococcique par le vaccin de Nicolle et Blaizot. (*Thèse*, Bordeaux, 1918.)

- CECCHETTO (E.). — Le traitement de la conjonctivite gonococcique par les vaccins antigonococciques en général et spécialement par le vaccin atoxique de Nicolle et Blaizot. (*Arch. d'Ophthalm.*, p. 691, 1921.)
- CUENOD et PENEL. — Sept cas de conjonctivite à gonocoques traités par un vaccin de l'Institut Pasteur de Tunis. (*La Clinique Ophthalm.*, t. V, pp. 435-440, août 1913.)
- Vaccinothérapie de la conjonctivite à gonocoques avec le vaccin de Nicolle et Blaizot, d'après 26 cas traités. (*Ann. d'Oculist.*, nov. 1913.)
 - Vaccinothérapie de la conjonctivite à gonocoques. (*La Clin. Ophthalm.*, t. VI, p. 116, février 1914.)
- DARIER (A.). — De la valeur des vaccins gonococciques (Dmègon) dans l'ophtalmie purulente de l'adulte. (*La Clin. Ophthalm.*, p. 532, 1917.)
- Des vaccins en thérapeutique oculaire. (*La Clin. Ophthalm.*, t. VIII, pp. 195-204, 1919.)
- DELORME. — Le traitement de l'ophtalmie purulente gonococcique par le vaccin de Nicolle et Blaizot. (*La Clin. Opht.*, t. VII, p. 287, 1916.)
- DESCHAMPS. — Deux cas d'ophtalmie des nouveau-nés traités par le vaccin antigonococcique atoxique de Nicolle. (*Dauphiné Médical*, janvier 1914.)
- FROMAGET (C. et H.). — Ophtalmie gonococcique et vaccin de Nicolle et Blaizot. (Soc. de Méd. de Bordeaux, 27 février 1914.) (*Gazette hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 26 avril 1914.)
- GLEWANT. — Le Dmègon dans le traitement de la conjonctivite gonococcique. (*Arch. Méd. Belges*, nov. 1921.) (*Ann. de Dermat. et Syph.*, VI^e série, t. V, février 1924.)
- LANG. — La vaccinothérapie de l'iritis blennorragique. (*Arch. of Middlesex hospital*, juillet 1911.)
- MAYOU (S.). — La sérothérapie et la vaccinothérapie dans leurs rapports avec les maladies de l'œil. (*Ann. of Ophthalm.*, Londres, oct. 1912.) (*La Clin. Opht.* t. V, p. 323, 1913.)

- MITTENDORF. — Ophthalmies blennorragiques traitées par le vaccin. (*Med. Record*, 8 mars 1913.)
- MORAX (A.). — A propos du traitement de l'ophtalmie gonococcique du nouveau-né. (*Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, 9 février 1914.)
- Notes statistiques sur la conjonctivite gonococcique du nouveau-né et son traitement sérothérapique. (*Soc. franç. d'Ophtalm.*, p. 352, 1922.)
- OFFRET (A.). — 32 cas d'ophtalmies gonococciques traités par le vaccin de Nicolle et Blaizot. (*Ann. d'Oculist.*, février 1914, et *La Clin. Ophtalm.*, p. 318, 10 mai 1914.)
- REBER (W.). — Détermination par le laboratoire de l'étiologie des iritis ; leur traitement particulièrement par les vaccins. (*The Opht. Record*, mai 1916.) (*La Clin. Opht.*, t. VII, p. 382, 1916.)
- REBER (W.) et LAWRENCE (G.-A.) (de Philadelphie). — L'iritis gonorrhéique, manifestation d'une gonococcémie ancienne latente diagnostiquée par la réaction de la fixation du complément. Traitement par les vaccins. (*La Clin. Opht.*, pp. 679-686, novembre 1914.)
- ROCHE (CH.). — Le vaccin de Nicolle et Blaizot dans la conjonctivite gonococcique des nouveau-nés. (*Marseille Médical*, avril 1914, et *La Clin. Opht.*, juin 1914.)
- ROSNOBLET (J.). — L'ophtalmie gonococcique du nouveau-né. Prophylaxie et traitement. (*Le Journ. de Méd. de Lyon*, n° 77, p. 183, 20 mars 1923.)
- SAUVINEAU (CH.). — Le vaccin antigonococcique et les complications de la blennorragie. (*La Clin. Opht.*, t. VIII, p. 458, 1919.)
- TEULIÈRES (M.). — Les stock-vaccins en ophtalmologie. (*Arch. d'Opht.*, t. XL, pp. 619-629, octobre 1923.) (*La Clin. Opht.*, p. 687, décembre 1923.)
- VANDEGRIFT. — Vaccinothérapie de l'iritis blennorragique. (*Journ. of the americ. med. Assoc.*, n° 23, 1912.)

WEEKS (JOHN-E.). — La séro et vaccinothérapie dans les affections oculaires. (XVI^e Congrès international de Méd. de Budapest, 1909.) (*La Clin. Ophth.*, p. 570, 1910.)

Vaccinothérapie dans le rhumatisme blennorragique

(*Voir plus haut.*)

MATHIEU (CH.). — Les arthrites blennorragiques et leur traitement par les méthodes actuelles. (*Revue Méd. de l'Est et Bull. de la Soc. de Méd. de Nancy*, t. LI, n^o 16, 15 août 1923.)

MORRISON et JANSION. — Cure auto-vaccinale d'une arthrite blennorragique grave. (*Arch. Méd. et Pharm. milit.*, p. 747, juin 1922.)

MOULONGUET (P.). — De quelques traitements récents du rhumatisme blennorragique. (*Gaz. des Hôp.*, n^o 70, p. 1125, 9 sept. 1922.)

SÉZARY (A.). — Vaccinothérapie intensive dans le rhumatisme blennorragique. (*C. R. Soc. Biol.*, 8 nov. 1909.)

WEIL (MATHIEU-PIERRE). — Le traitement moderne du rhumatisme blennorragique. (*L'Hôpital*, n^o 101, août 1923.)

Vaccinothérapie dans la gonococcémie

ARONSTAM. — The gonococcus vaccine in gonorrheal affections of the genito-urinary tract. (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. LI, n^o 17, p. 1419, 24 octobre 1908.)

AVERLANT (A.). — Gonohémie et vaccination antigonococcique. (*Thèse*, Lille, 1920.)

— Gonococcémie et vaccination antigonococcique. (*Gaz. des Prat.*, n^o 520, p. 302, 15 octobre 1921.)

BLOCH (M.) et HÉBERT (P.). — Fièvre pseudo-palustre gonococcique. Guérison par auto-vaccinothérapie. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 277, 27 février 1920.)

- CHEVREL. — Septicémie gonococcique à caractères de fièvre intermittente. Traitement par la vaccinothérapie. (*Progrès Méd.*, juin 1912.)
- DIEULAFOY. — Deux cas de septicémie gonococcique terminés par la guérison et aussitôt suivis de fièvre typhoïde. Essai de traitement de la septicémie gonococcique par le vaccin gonococcique. (Acad. de Méd., 18 mai 1909.) (*Presse Médic.*, p. 353, 19 mai 1909 ; *Clin. Méd. de l'Hôtel-Dieu*, vol. VI, p. 181.)
- EYRE et STEWART. — The treatment of gonococcus infections by vaccines. (*Lancet*, vol. CLXXVII, n° 4.480, p. 76, 10 juillet 1909.)
- FAURE-BEAULIEU. — La septicémie gonococcique prouvée par la constatation du gonocoque dans le sang circulant. (*Thèse*, n° 439, Paris, 1906.)
- FINGER. — Les septicémies gonococciques. (*C. R. du IV^e Congrès international de Dermatol.*, Paris, 1900.)
- FORTIN. — La septicémie gonococcique essentielle. (*Thèse*, Paris, 1913.)
- GOY (M.). — Contribution à l'étude de l'infection générale par le gonocoque. (*Thèse*, n° 63, Paris, 1917.)
- IRONS. — Gonococcemia with a report of 6 cases in which the gonococcus was isolated from the blood during life. (*Arch. of Int. Med.*, vol. IV, n° 6, pp. 601-627, 15 déc. 1909.)
- LAMY (M.). — Septicémie gonococcique guérie par la vaccinothérapie spécifique. (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 6 mars 1923.) (*Journ. de Méd. de Lyon*, n° 90, p. 601, 5 octobre 1923.)
- LAUTIER (J.). — De l'utilisation des procédés de laboratoire pour la recherche du gonocoque dans le sang des blennorrhagiques. (*Thèse*, Bordeaux, 1907.)
- MARFAN et DEBRÉ. — Gonohémie et manifestations viscérales multiples. Essai de traitement par le vaccin de Wright et le sérum antiméningococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 3 juin 1910.)

TAPIE et RISER. — Septicémie à type de fièvre intermittente ; gonococcémie probable ; échec de la sérothérapie anti-méningococcique ; guérison immédiate par l'auto-vaccinothérapie. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 juin 1922 ; *Bull. et Mém.*, n° 19, p. 863, 8 juin 1922.)

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	13

PREMIERE PARTIE

Etude bactériologique

CHAPITRE PREMIER. — Généralités sur la vaccinothérapie....	17
CHAPITRE II. — Les différents vaccins antigonococciques....	31
Le vaccin antigonococcique de Wright	33
Le vaccin de M. Renaud	37
Les virus-vaccins sensibilisés	38
Le vaccin atoxique de Nicolle et Blaizot.....	42
Le vaccin de Bergeron et Vahram	47
Le vaccin détoxiqué de Thomson.....	47
Le lipo-vaccin antigonococcique	49
Le vaccin de Baril et Creuzé	52
Le vaccin à l'alcool-éther de M. Nicolle.....	55
Le vaccin iodé de Ranque et Senez.....	55
Le vaccin de Demonchy	57
Le vaccin formolé de Costa.....	60

	Pages
CHAPITRE III. — Isolement du gonocoque.....	62
I. Conditions nécessaires	62
1° Choix du produit gonococcique ensemencé.....	63
2° Nécessité de faire l'ensemencement au laboratoire.	67
3° Employer des milieux de culture en tubes inclinés ; rejeter les boîtes de Pétri	68
4° Capuchonner les tubes	69
5° Employer des milieux spéciaux	69
6° Pratiquer le prélèvement et l'ensemencement cor- rectement	69
7° Température de l'étuve	72
II. Milieux de culture employés pour l'isolement du gono- coque	72
<i>Milieux au sang</i>	72
1° Sang gélosé de Bezançon et Griffon	72
2° Gélose-foie au sang.....	75
3° Gélose sanglante de Pfeiffer.....	76
4° Gélose sanglante de Pfeiffer-Giscard.....	76
5° Gélose aux extraits globulaires de Legroux.....	79
6° Milieu de Jenkins.....	80
7° Milieu de Weissenbach	80
8° Milieu de Ferrari	80
9° Milieu de Ruediger	81
10° Milieu de Cook et Stafford	81
11° Milieu de Erickson et Albert	81
12° Milieu au plasma humain de Thomson	82
13° Gélose tryptique au sang de Cole	82
14° Milieu de Cole et Lloyd	82
15° Milieu de Carpano	83
16° Milieu de Porcelli	83

	Pages
<i>Milieux au sérum sanguin.....</i>	83
<i>Milieux à base de sérosités organiques.....</i>	84
<i>Autres milieux d'isolement</i>	85
III. Les procédés d'isolement	86
CHAPITRE IV. — Identification du gonocoque.....	94
I. Examen macroscopique de la culture.....	96
II. Examen microscopique de la culture.....	96
III. Absence de développement sur les milieux ordinaires.	103
CHAPITRE V. — Conservation du gonocoque	104
I. Gélose ascite	104
II. Gélose au foie.....	110
III. Gélose au foie-extrait de blanc d'œuf.....	113
IV. Gélose-gélatine-nutrose	114
V. Autres milieux de conservation	115
CHAPITRE VI. — Autres milieux de culture.....	116
CHAPITRE VII. — Préparation des vaccins antigonococciques.	120
I. <i>Stock-vaccin antigonococcique</i>	120
A) Conditions nécessaires pour préparer un bon vaccin.	120
1° Préparer un vaccin polyvalent : il existe plusieurs <i>racés de gonocoques</i>	120
2° Employer des gonocoques isolés récemment.....	134
3° Concentration et doses	134
4° Nature de l'excipient	136
5° Mode de stérilisation	137
6° Epreuves de contrôle	139
7° Toxicité.....	140

	Pages
8° Age des cultures	141
9° Germines associés	142
B) Technique	142
1° Ensemencement	143
2° Récolte	145
3° Dilution et numération	146
4° Mise en ampoules.....	150
5° Chauffage	151
6° Contrôle de stérilité	151
II. <i>Auto-vaccins</i>	152
CHAPITRE VIII. — Mode d'emploi des vaccins. Réactions vaccinales	157
I. Mode d'emploi des vaccins.....	157
1° Voie d'introduction	157
2° Doses des injections et réinjections.....	158
II. — Réactions vaccinales	159
1° Réaction locale	160
2° Réaction générale	161
3° Réaction focale.....	162

DEUXIEME PARTIE

Etude clinique

CHAPITRE PREMIER. — Vaccinothérapie de l'urétrite gono- coccique aiguë de l'homme.....	167
1° Stock-vaccins	168

	Pages
a) Vaccinothérapie sans lavages	169
b) Vaccinothérapie combinée aux lavages dès le début de la blennorragie	171
c) Vaccinothérapie employée à la fin des lavages, ou après échec de ceux-ci	173
2° Auto-vaccins	174
CHAPITRE II. — Vaccinothérapie de l'urétrite gonococcique chronique de l'homme	179
1° Stock-vaccins	179
2° Auto-vaccins	180
CHAPITRE III. — Vaccinothérapie des complications locales de la blennorragie chez l'homme.....	185
1° Folliculites, littrites, cowpérites, péri-urétrites..	185
2° Vésiculites, prostatites	186
3° Epidymites	187
OBSERVATIONS PERSONNELLES	191
CHAPITRE IV. — Vaccinothérapie de la blennorragie fémi- nine, des complications gynécologiques et obstétricales	202
I. Vulvo-vaginites blennorragiques des petites filles....	202
II. Affections gynécologiques de l'adulte.....	204
III. Complications obstétricales de la blennorragie.....	207
OBSERVATIONS	208
CHAPITRE V. — Vaccinothérapie des complications de la blennorragie par propagation, communes à l'homme et à la femme.....	211
CHAPITRE VI. — Vaccinothérapie antigonococcique en oph- talmologie	212

	Pages
I. Vaccinothérapie de l'ophtalmie purulente (conjonctivite gonococcique)	212
II. Vaccinothérapie de l'iritis gonococcique métastatique.	217
CHAPITRE VII. — Vaccinothérapie antigonococcique dans le rhumatisme blennorragique.	220
OBSERVATIONS	222
CHAPITRE VIII. — Vaccinothérapie dans la septicémie à gonocoques	249
CONCLUSIONS	251
BIBLIOGRAPHIE	255

LYON
IMPRIMERIE EXPRESS

46, Rue de la Charité, 46

